

Seguridad de la cloroquina y la hidroxiclороquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treating COVID-19 patients

Elia de la Caridad Rodríguez Venegas^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9698-4352>

Omar Luis Hernández-García¹ <https://orcid.org/0000-0001-9371-2741>

Daniel Alejandro Denis Piedra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6122-4214>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Finlay Albarrán. La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia. eliarguez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La cloroquina y su análogo hidroxiclороquina han mostrado presentar efectos antivirales y antiinflamatorios, por lo que podría ser una alternativa de tratamiento ante el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

Objetivo: Describir seguridad de la cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de la COVID-19 según la evidencia científica actual.

Método: Se empleó la estrategia de búsqueda coronavirus OR COVID-19 OR SARS-CoV2 AND Cloroquina AND Hidroxiclороquina y se utilizaron las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science. Se obtuvo un total de 32 referencias bibliográficas, seleccionándose a partir de criterios de selección.

Conclusiones: La eficacia de la cloroquina y la hidroxiclороquina no ha sido probada del todo, pues los resultados no han sido concluyentes y se ha encontrado diferencias entre ellos, además de que no se han estudiado muestras suficientemente representativas. Las reacciones adversas de este medicamento, siendo las cardiovasculares las más peligrosas, no se deben ignorar ya que se han presentado con cierta frecuencia y en relación con la dosis administrada. Por ello, es necesario la realización de más ensayos clínicos aleatorizados, con mayor control de sesgos y muestras representativas, que evalúen la eficacia y seguridad de este medicamento.

Palabras clave: coronavirus; COVID-19; cloroquina; hidroxiclороquina; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: Chloroquine and its analogue hydroxychloroquine have shown antiviral and anti-inflammatory effects, so it could be an alternative treatment to the new SARS-CoV-2 coronavirus.

Objective: To describe the safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treating COVID-19 according to current scientific evidence.

Method: We used the search strategy for coronavirus OR COVID-19 OR SARS-CoV2 AND Chloroquine AND Hydroxychloroquine, and Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library and Web of Science databases were used. Thirty two bibliographic references were recovered, selection followed the selection criteria.

Conclusions: The efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine has not been fully proven, since the results have not been conclusive and differences have been found between them, In addition to the fact that sufficiently representative samples have not been studied. The adverse reactions of these drugs, and the cardiovascular ones are the most dangerous, should not be ignored since they have occurred with certain frequency and in relation to the administered dose. Therefore, it

is necessary to carry out more randomized clinical trials, with greater control of biases and representative samples, to evaluate the efficacy and safety of these drugs.

Keywords: coronavirus; COVID-19; chloroquine; hydroxychloroquine; SARS-CoV-2.

Recibido: 13/04/2020

Aprobado: 26/05/2020

Introducción

El milenio actual ha sido testigo de la aparición de tres coronavirus de proporciones epidémicas: el primero apareció en 2002, cuando se identificó el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés). Este primer brote de coronavirus del SARS (SARS-CoV) apareció en el sudeste de China y Hong Kong y se extendió rápidamente a varias partes del mundo, destacando su potencial pandémico.^(1,2,3) Una década después, en junio del 2012, un segundo coronavirus altamente patógeno, el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV, por sus siglas en inglés), surgió en esta región,^(4,5) a finales de 2016, más de 1850 casos de MERS-CoV confirmados por laboratorio estaban documentado, con una tasa de letalidad de 3,5 %.⁽⁶⁾

El último de los tres coronavirus en este siglo XXI apareció en diciembre del año pasado en una provincia central de China (Hubei), específicamente en su capital Wuhan, cuando se le diagnosticó a un grupo de pacientes ingresados en un centro hospitalario de dicha ciudad una neumonía de etiología desconocida.⁽⁷⁾ Es denominado SARSCoV (Severe Acute Respiratory Síndrome Coronavirus)-2 causante de la enfermedad COVID-19 (Coronavirus Disease 2019).^(8,9) El 11 de marzo de 2020 cuando se acumulaban 121 mil contagiados en todo el mundo, 4373 fallecidos y 118 países afectados la OMS declara la pandemia global de coronavirus.⁽¹⁰⁾

Los pacientes con COVID-19 muestran en 80 % de los casos síntomas leves, como fiebre, tos, mialgia, fatiga y generalmente presentan un buen pronóstico; mientras que 15 a 20 % progresa a cuadros severos de la enfermedad, especialmente en personas con más de 60 años y que presenten comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, pacientes inmunodeprimidos, entre otras. Las formas severas pueden incluir disnea intensa, shock, daño orgánico agudo; lo cual puede conllevar a la muerte.^(11,12)

Actualmente, no existe una terapia antiviral específica recomendada para las infecciones por coronavirus. Se han llevado a cabo pocos estudios de tratamiento porque la mayoría de las cepas en humanos causan enfermedades autolimitadas, y la atención de apoyo de rutina suele ser efectiva.^(13,14) Desde el 2002 con el brote del SARS, nuevos agentes terapéuticos dirigidos a vías de entrada viral, proteínas, proteasas, las polimerasas y las metiltransferasas se han probado en ensayos clínicos aleatorizados, mostrando ciertos beneficios.⁽¹⁵⁾ Por estos motivos y debido a que la COVID-19 ha causado más de un cuarto de millón de muertes fue una necesidad de la comunidad científica buscar entre los fármacos candidatos para tratarla. El reposicionamiento de medicamentos viejos para usar como tratamiento antiviral es una estrategia interesante porque el conocimiento sobre seguridad perfil, efectos secundarios, posología e interacciones farmacológicas son bien conocidos.⁽¹⁶⁾

La cloroquina es una conocida 4-aminoquinolina que se ha utilizado clínicamente desde 1944, además de ser un medicamento antipalúdico, también se usa para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico debido a su actividad inmunomoduladora. Ha mostrado presentar una amplia gama de efectos antivirales y antiinflamatorios, por lo que podría ser una alternativa de tratamiento en los pacientes con COVID-19. La Hidroxicloroquina se diferencia de la Cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo en el extremo de su cadena lateral. Se considera que su actividad es similar a la de Cloroquina, y su uso actual es creciente, fundamentalmente debido a su mejor perfil de

seguridad.⁽¹⁷⁾ Publicaciones recientes han llamado la atención sobre el posible beneficio de este medicamento para el tratamiento de pacientes infectados con SARS-CoV-2. Por estas razones se decide por parte de las autoridades sanitarias de muchos países, además de Cuba incluir en los protocolos de actuación a estos dos medicamentos para el tratamiento de pacientes confirmados con la COVID-19.^(15,18,19,20,21)

Recientemente, la revista The Lancet publicó un macroestudio observacional que refutaba esta información y daba como resultados preliminares que el tratamiento con Cloroquina o su análogo Hidroxicloroquina, presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con los que no los toman, concluyen que el tratamiento con estos fármacos (administrado con o sin los antibióticos Azitromicina o Claritromicina) no ofrece ningún beneficio a los pacientes de coronavirus en cambio, puede producir problemas cardíacos graves. Esta revista ha retractado los resultados de este ensayo clínico, a petición de los propios autores, quienes no estuvieron directamente involucrados en la recolección de los datos y las fuentes de estos.⁽²²⁾

El objetivo de la investigación fue describir la seguridad de la cloroquina y la hidroxicloroquina para el tratamiento de la COVID-19 según la evidencia científica actual.

Métodos

Se realizó una búsqueda y revisión en el mes de junio de 2020, utilizando los buscadores: Coronavirus; COVID-19; cloroquina; hidroxicloroquina; SARS-CoV-2, en idioma inglés y español, consultando las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science. La estrategia de la búsqueda que se empleó fue: coronavirus OR COVID-19 OR SARS-CoV2 AND Cloroquina AND Hidroxicloroquina. Se obtuvieron un total de 74 artículos, entre estudios observacionales, ensayos clínicos, metaanálisis, entre otros. Así, se seleccionaron los de mayor relevancia y novedad para el objetivo planteado. Se descartaron 42 manuscritos por diversas razones: no se ajustaban al tema de revisión, la cloroquina y su análogo no eran la principal terapéutica estudiada, se reiteraban contenidos, algunos estudios presentaban demasiadas limitaciones; quedando 32 artículos que constituyen la bibliografía de la presente investigación.

Mecanismo de acción de la cloroquina y la hidroxicloroquina contra el coronavirus

La cloroquina es reconocida como un antipalúdico, acción que se le atribuye, entre otros factores, a su fijación a las porfirinas que da lugar a la destrucción o inhibición de las formas asexuadas de los plasmodios no resistentes en los eritrocitos; asimismo, la cloroquina interfiere en el desarrollo de las formas sexuadas (gametocitos) de plasmodium ovale, P. vivax, P. malariae y de las formas inmaduras de P. falciparum. En los ataques agudos de malaria interrumpen la esquizogonia eritrocítica del parásito.⁽¹⁷⁾

Los primeros resultados que se obtuvieron de la eficacia de la cloroquina y su análogo en la eliminación de los coronavirus fueron en ensayos in vitro, los cuales estudiaron la efectividad de estos fármacos para contrarrestar su propagación en las células humanas, en 2004 *Vicent* y otros⁽¹⁵⁾ demostraron que la cloroquina resultó efectiva para prevenir la propagación del SARS-CoV en cultivo celular, pues se observó una inhibición favorable de la propagación del virus. A raíz del brote del nuevo coronavirus *Wang* y otros⁽¹⁹⁾ demostraron que la cloroquina puede inhibir al SARS-CoV-2 con 50 % de la concentración inhibitoria de 1 micrómetro (μM), lo que implica que se pueden lograr niveles terapéuticos en humanos. La concentración inhibitoria del 50 % de la cloroquina para el SARS está más cerca de 9 μM , sugiriendo que podría ser más efectiva contra el SARS-CoV-2 que con respecto al SARS. Además, los autores describieron el mecanismo de acción de esta droga que consiste en aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/célula, así también, interfiere en la glicosilación de receptores celulares del virus, lo que le daría respaldo a su acción antiviral, lo que asociado a su acción antiinflamatoria

serían el fundamento de su propuesta como agente terapéutico en infecciones por SARS-CoV-2. Los autores también especularon sobre la posibilidad de que el efecto inmunomodulador del fármaco puede potenciar el efecto antiviral in vivo.

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina son fármacos que después de décadas han sido bien toleradas, sin embargo, deben tenerse precauciones en el uso debido a la posibilidad de aparición de eventos adversos serios, inclusive durante períodos cortos de administración. Los efectos adversos más comunes que ocasionan estos medicamentos son: prurito, náuseas y dolor de cabeza. También se reportan casos en que asociados a la azitromicina pueden predisponer en los pacientes la aparición de arritmias potencialmente mortales. Otros eventos adversos menos frecuentes son la hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos, reacciones de hipersensibilidad idiosincrásica e interacciones farmacológicas donde la variabilidad genética podría agravar las mismas. Puede causar la prolongación electrocardiográfica del intervalo QT lo que aumenta el riesgo de un evento arrítmico letal denominado torsade de pointes, esto constituye uno de los efectos adversos graves que con más frecuencia se informan.⁽²³⁾

Eficacia de la cloroquina y la hidroxiclороquina

Chen y otros⁽²¹⁾ publicaron un ensayo clínico de caso-control aleatorizado donde a 30 pacientes con COVID-19 400 mg de hidroxiclороquina por 5 días, o recibir el tratamiento convencional de sostén, los grupos caso y control quedaron confeccionados por 15 pacientes cada uno. El principal resultado planteado por los autores fue virológico y secundariamente obtuvieron resultados clínicos. En este estudio no se reportaron fallecidos. La mediana de duración desde la hospitalización hasta la negativización de la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) fue de 4 días en el grupo caso, y de 2 días en el grupo control, sin diferencia estadística entre ellos. La mediana del tiempo para la normalización de la temperatura corporal fue de 1 día después de la hospitalización, para el grupo Hidroxiclороquina que fue similar a la del grupo control. La progresión radiológica se mostró en las imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) en cinco casos (33,3 %) del grupo hidroxiclороquina y siete casos (46,7 %) del grupo control, y todos los pacientes mostraron una mejora en el examen de seguimiento. En el día siete, la negativización virológica fue similar entre ambos grupos (86,7 % en el grupo caso frente al 93,3 % en el grupo control). En resumen, en este estudio no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos que hablen a favor de utilizar la hidroxiclороquina en el tratamiento de la COVID-19.

Otro estudio realizado por *Chen* y otros⁽²¹⁾ dieron a conocer a través de una plataforma de estudios en fase de culminación, los resultados de un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con hidroxiclороquina en dosis de 400 mg por cinco días, respecto al tratamiento habitual en pacientes con infección por COVID-19. Incluyeron 62 pacientes, 31 en cada uno de los grupos. Los grupos no presentaban diferencias entre sí en cuanto a la edad y sexo. Incluyeron pacientes con un cuadro de neumonía confirmada por TAC, hospitalizados en sala común y que requerían de oxigenoterapia no invasiva. En este estudio tampoco se reportaron fallecidos. Registraron la evolución radiológica y tomográfica de la neumonía tomando en cuenta el día de diagnosticada la neumonía por TAC y a los seis días de evolución. Evaluaron el tiempo a la recuperación, definiéndolo como el tiempo en el que la temperatura corporal se normaliza y se alivian los síntomas de la tos, manteniendo este estado por 72 h. Al realizar la comparación entre los grupos, 25 pacientes del tratamiento mejoraron la neumonía mientras que en el grupo control 17 de los casos presentaron mejoría, (80,6 % vs 54,8 %). El tiempo hasta la mejoría de la fiebre en el grupo tratamiento fue una media de 2 días y en el grupo control fue de 3,2 días para un resultado estadísticamente significativo. Los días hasta la resolución de la tos fueron también menores en el grupo que recibió tratamiento con hidroxiclороquina, en el grupo control fue entre 1,5 a 3,1 días contra 0,2 a 2,0 días en el grupo tratamiento. Cuatro de los 62 pacientes progresaron a enfermedad grave, todos pertenecían al grupo sin tratamiento. Los eventos adversos por hidroxiclороquina fueron dos, un caso de cefalea y otro de rash.

Otro de los estudios que más repercusión tuvo en la comunidad científica fue el realizado por *Gautret* y otros⁽¹²⁾ publicado el 27 de marzo de 2020, un estudio observacional acerca del uso de hidroxiclороquina y de su combinación con azitromicina en el tratamiento de pacientes adultos con infección por COVID-19. Al igual que en los estudios anteriores los autores no reportaron mortalidad. A los pacientes que accedieron a recibir el tratamiento, se les administraron 200 mg de hidroxiclороquina por vía oral, tres veces al día durante 10 días. El número de pacientes con los que los autores realizaron el estudio fueron un total de 36, de estos 20 recibieron hidroxiclороquina y 16 fueron el grupo control. Los autores consideran importante señalar que en este estudio los pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina eran de mayor edad que los pacientes control, con una edad promedio de 51,2 años contra 37,3 años, en el resto de las variables no hubo diferencia entre los grupos. Seis casos del grupo tratamiento recibieron adicionalmente azitromicina para la prevención de una sobreinfección bacteriana. La proporción de pacientes que tuvieron resultados negativos de RT-PCR difirió significativamente entre los pacientes tratados y los controles al sexto día de ingreso al estudio, en ese momento 70 % de los pacientes tratados con hidroxiclороquina no registraban presencia del virus comparado con 12,5 % en el grupo control, siendo esto un resultado estadísticamente significativo. En el caso de los seis pacientes que habían recibido azitromicina más hidroxiclороquina, el 100% había sido negativo al sexto día de tratamiento.

Muy diferentes fueron los resultados de *Molina* y otros⁽²²⁾ en un estudio observacional, evaluando una serie de casos de manera prospectiva, sin grupo control, la muestra la constituyeron 11 pacientes hospitalizados que recibieron hidroxiclороquina (600 mg/día durante 10 días) y azitromicina (500 mg día 1 y 250 mg días 2 a 5), el mismo régimen de dosificación informado por *Gautret* y otros.⁽¹²⁾ A los cinco días de iniciado el tratamiento, un paciente falleció y dos fueron transferidos a cuidados intensivos. En un caso el tratamiento se suspendió por presentar prolongación del intervalo QT. Los resultados del RT-PCR de 10 pacientes a los 6 días de iniciado el tratamiento, mostró positividad para ARN viral en las pruebas de 8 de ellos.

Mahévas y otros⁽²³⁾ realizaron un estudio observacional retrospectivo y comparativo. En este estudio se incluyeron los datos de 181 pacientes con neumonía por COVID-19 de cuatro centros asistenciales, en donde 84 de los pacientes recibieron tratamiento con 600 mg de Hidroxiclороquina diarios dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario y el resto recibieron el tratamiento habitual de sostén. En el análisis comparativo del sexo y edad de los pacientes, así como la severidad eran similares entre ambos grupos, sin embargo, la presencia de comorbilidades asociadas al agravamiento del cuadro fue mayor en el grupo control. Los autores de la presente revisión notan esto como un sesgo de confusión importante, dada la influencia de la variable comorbilidad en los posibles resultados de este estudio.

Dieciséis pacientes en el grupo hidroxiclороquina fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos o murieron dentro de los 7 días contra los 21 que tuvieron la misma evolución en el grupo control. En el grupo hidroxiclороquina, 2,8 % de los pacientes murió dentro de los 7 días contra 4,6 % que falleció en el grupo sin hidroxiclороquina; sin embargo, en el grupo tratamiento se desarrollaron 24 casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda contra los 23 que se desarrollaron en el grupo sin tratamiento a los 7 días postratamiento y a ocho de los pacientes que recibían tratamiento con la hidroxiclороquina fue necesario suspender el tratamiento debido a cambios electrocardiográficos (prolongación del segmento QT).⁽²³⁾

Una revisión sistemática que evalúa los resultados en cuanto a la efectividad de la Cloroquina y la hidroxiclороquina como tratamiento ante la COVID-19, recolectaron información emitida por autoridades sanitarias reguladoras de diversos países. Por ejemplo un grupo de expertos del Departamento de Ciencia y Tecnología de la provincia de Guangdong, basados en evidencia in vitro y experiencia clínica aún no publicada, recomendaron fosfato de Cloroquina a una dosis de 500 mg dos veces al día durante 10 días, para pacientes diagnosticados de neumonía por SARS-CoV-2, siempre que no haya contraindicaciones para el medicamento. El grupo recomienda usar varias precauciones, incluyendo análisis de sangre para descartar el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia así como trastornos electrolíticos en suero o

disfunción hepática y renal, también se recomienda la electrocardiografía de rutina para descartar el desarrollo de prolongación del intervalo QT o bradicardia, así como evitar la administración concurrente de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (quinolonas, macrólidos, ondansetrón, entre otras), así como diversos fármacos antiarrítmicos, antidepressivos y antipsicóticos.⁽²⁴⁾

Otro de estos informes es el emitido por el Centro Holandés de Control de Enfermedades (CDC) que sugieren tratar las infecciones respiratorias graves causadas por la COVID-19 que requieren admisión en el hospital y oxigenoterapia o que ingresaran en la UCI con Cloroquina. El régimen sugerido en adultos consiste de 600 mg de base de Cloroquina (6 tabletas A-CQ 100 mg) seguido de 300 mg después de 12 h el día 1, luego 300 mg dos veces al día en los días 2 a 5 días. El documento destacó la necesidad de detener el tratamiento al día 5 para reducir el riesgo de efectos secundarios. Otro documento que también aborda el tema de la Cloroquina es la guía de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y La enfermedad tropical (sección de Lombardía) que recomienda el uso de Cloroquina en dosis de 500 mg dos veces al día o Hidroxicloroquina 200 mg para 10 días, aunque el tratamiento puede variar de 5 a 20 días según la gravedad clínica.⁽²⁴⁾

Seguridad de la cloroquina y la hidroxicloroquina

Silva y otros⁽²⁵⁾ dieron a conocer a través de una plataforma de estudios en fase de culminación, publicado en abril de 2020 los resultados preliminares de un ensayo clínico denominado CloroCovid-19, que tenía el objetivo principal de evaluar la seguridad y secundariamente la eficacia de dos dosis diferentes de Cloroquina como terapia complementaria de pacientes hospitalizados con síndrome de distrés respiratorio causados por la COVID-19. Los pacientes elegibles fueron asignados para recibir por vía oral dosis altas de Cloroquina (600 mg dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g); o unas dosis bajas de (450 mg durante 5 días, dos veces al día solo el primer día, o dosis total de 2,7 g). Los autores habían admitido para el ensayo 81 casos, que quedaron divididos en 41 en el grupo de dosis alta y 40 en el grupo de dosis baja, fue necesario por el equipo suspender el ensayo al sexto día debido a que ocurrieron en ambos grupos un número importante de reacciones adversas graves y muertes. En el estudio ocurrieron 11 muertes en total, 7 en el grupo dosis alta y 4 en el grupo dosis baja. El porcentaje de mortalidad en este estudio fue de 13,5 % y al momento de suspenderlo no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se observó una prolongación del intervalo QT de más de 500 ms en el 17,9 % de los pacientes en ambos grupos del estudio. Se destaca que los grupos no eran similares entre sí, al respecto, en el grupo de dosis alta había un mayor número de pacientes mayores de 75 años y con antecedentes de enfermedad cardíaca. Los autores de la presente revisión destacan aquí un sesgo importante, pues los grupos presentaron diferencias significativas en cuanto a edad y comorbilidades, lo que puede haber influido en los posibles resultados.

Chorin y otros⁽²⁶⁾ publicaron en abril de 2020 un estudio retrospectivo en el cual evaluaron datos de seguridad de 84 pacientes adultos hospitalizados por infección por COVID-19 tratados con hidroxicloroquina/azitromicina. El segmento QT se prolongó al máximo entre los días 3 y 4 de iniciado el tratamiento. En 30 % de los pacientes, el QT aumentó en más de 400 ms. En el 11% de los pacientes, el QT aumentó a más de 500 ms, lo que representa un alto riesgo de arritmia. Además, encontraron que el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un factor predictor para el desarrollo de la prolongación del intervalo QT.

Desde el 27 de marzo de 2020 se han reportado 120 informes de reacciones adversas medicamentosas de tipo cardíaca correspondientes a 120 pacientes mencionando un total de 131 eventos adversos, lo que fue notificado al sistema de farmacovigilancia francés, relativo a posibles efectos cardíacos no deseados de medicamentos probados contra COVID-19. De estos 120 informes, 103 estaban asociados al uso de la Hidroxicloroquina. Entre estas 131 reacciones adversas notificadas se recogieron; 8 muertes repentinas, 4 paros cardíacos, 8 casos de arritmia y 90 casos de prolongación del segmento QT y 5 como otras reacciones adversas cardíacas. De

ese total entre los 103 pacientes que usaban la Hidroxicloroquina, se encontraban 100 % de las muertes que se registraron en el estudio, 75 % de las arritmias y 67 casos de prolongación del segmento QT, en todos por > 500 ms. Los informes de reacciones adversas cardiacas que involucran a la Hidroxicloroquina en Francia entre los años 1985 hasta diciembre de 2019 no superan los 92, sumado a esto los autores refieren que el consumo de hidroxicloroquina por hospitales franceses antes de la pandemia de COVID-19 había sido constante durante años y esto aumentó considerablemente en marzo de 2020, estiman que se usaron aproximadamente 1 000 000 de tabletas adicionales para tratar infecciones asociadas al COVID-19, estimando que esto corresponde a un total de 5 000 a 10 000 pacientes.⁽²⁷⁾

Este aumento de reacciones adversas a causa de la cloroquina y la hidroxicloroquina los autores consideran que pueda estar sustentado en el aumento del uso de estos fármacos a causa de contrarrestar los terribles efectos ocasionados por la COVID-19; sin embargo, sugieren que se debe revisar de manera estricta todos los datos aportados por la comunidad científica, así como comenzar a desarrollar ensayos clínicos para demostrar la eficacia y la seguridad de los mismos.

En Cuba estos medicamentos se incluyen en el protocolo de actuación ante los pacientes con COVID-19.⁽²⁸⁾ Se emplea en los casos sospechosos de alto riesgo, donde se inicia con la terapia con Kaletra (200 Lopinavir - 50 Ritonavir) y Cloroquina (250 mg = 150 mg base) 1 tableta cada 12 horas por 10 días, igual en los casos confirmados.

El antimalárico cloroquina y su análogo hidroxicloroquina se han empleado por varios países en el manejo de la COVID-19 dada su actividad inmunomoduladora y antiviral. Aunque ha mostrado buenos resultados en cuanto a resultados negativos de RT-PCR y mejoramiento clínico, su eficacia no ha sido probada del todo, pues los resultados no han sido concluyentes y se ha encontrado diferencias entre ellos, además de que no se han estudiado muestras suficientemente representativas. Las reacciones adversas de este medicamento, siendo las cardiovasculares las más peligrosas, no se deben ignorar ya que se han presentado con cierta frecuencia y en relación con la dosis administrada. Por ello, es necesario la realización de más ensayos clínicos aleatorizados, con mayor control de sesgos y muestras representativas, que evalúen la eficacia y seguridad de este medicamento.

Referencias bibliográficas

1. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660-94. DOI: <https://dx.doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
2. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, *et al.* Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China. *Lancet.* 2003;362(9393):1353-58. Doi: [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14630-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14630-2)
3. Keogh Brown MR, Smith RD. The economic impact of SARS: how does the reality match the predictions? *Health Policy.* 2008;88(1):110-20. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2008.03.003>
4. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine.* 2012;367(19):1814-20. DOI: <https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1211721>
5. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470-73. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
6. Hernández García OL, Rodríguez Venegas EC. Cloroquina e Hidroxicloroquina en el tratamiento de la COVID-19. 2020[acceso: 10/02/2020];59(276):e962. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/962

7. [Ling Z](#), Xu X, Gan Q, Zhang, Luo L, Xiaoping Tang X, *et al.* Asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients with persistent negative CT findings. *Eur J Radiol.* 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108956>
8. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020;24(242):108. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-80. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
11. 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):1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
12. Gautret P, Lagier LC, 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, *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;105(949):1-24. DOI: <https://dxdoi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
13. Slater AFG. Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in plasmodium falciparum. *Pharmacology & Therapeutics.* 1993;57(2-3),203-35. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(93\)90056-J](https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(93)90056-J)
14. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(1):264-68. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085>
15. Zhonghua Jie, He He Hu, Xi Za Zhi. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020[acceso: 10/02/2020];43(0):E019. Disponible en: [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32075365/\[Expert_consensus_on_chloroquine_phosphate_for_the_treatment_of_novel_coronavirus_pneumonia\]](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32075365/[Expert_consensus_on_chloroquine_phosphate_for_the_treatment_of_novel_coronavirus_pneumonia])
16. 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(1). DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
17. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends.* 2020;14(1):72-73. DOI: <https://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
18. Mandeep R Mehra. La cloroquina y la hidroxicloroquina aumentan el riesgo de muerte en pacientes con coronavirus. *Infomed. La Habana: Ecimed;* 2020[acceso: 27/05/2020]. Disponible en: http://www.sld.cu/node?iwp_post=2020%2F05%2F25%2FLa%20cloroquina%20y%20la%20hidroxicl%20oroquina%20aumentan%20el%20riesgo%20de%20muerte%20en%20pacientes%20con%20coronavirus%2F184103&iwp_ids=1_84103&blog=1_aldia
19. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(17): 450-53. DOI: <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.200528>
20. Chen J, Danping L, Li L, Ping L, Qingnian X, XIA L, *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49:1-10. DOI: <https://dx.doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>

21. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Medrxiv.* 2020;200(4):1-11. DOI: <https://dx.doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
22. Molina JM, Delaugerre C, Goff J Le. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with Severe COVID-19 Infection. *Medicine Mal Infect.* 2020;50(4):384. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
23. 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(2020):1844. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844Cortegiani>
24. A Mariachiara Ippolito G, 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;57:279-83. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
25. Silva MG, Almeida FF, Sousa V, Araújo MA, Cardoso G, 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[acceso: 10/02/2020];200(5):1-31. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf>
26. Chorin E, Dai M, Shulman E. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv.* 2020;200 (4):1-11. DOI: <https://dx.doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>
27. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin G, *et al.* “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies.* 2020[acceso: 23/02/2020];45(3):1-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>
28. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.4. Minsap. 2020[acceso: 10/02/2020]. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuaci%C3%B3n-Nacional-para-la-COVID-19_versi%C3%B3n-1.4_mayo-2020.pdf

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Elia de la Caridad Rodríguez Venegas: Revisión crítica del contenido intelectual y metodológico, en recopilación, búsqueda de bibliografía.

Omar Luis Hernández-García: Idea, diseño, recopilación y búsqueda de bibliografía, análisis e interpretación de esta y redacción del documento final.

Daniel Alejandro Denis Piedra: Análisis e interpretación de la bibliografía y redacción del documento final.