

Título	Resumen de evidencia: Eficacia y seguridad de hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes COVID-19.
Código de Identificación	12052020ELKCNYCP
Área Solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Nombre	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Fecha de Respuesta	31 03 2020 Actualización 12 05 2020

Pregunta 1: ¿Es eficaz y segura la administración de hidroxiclороquina sola o en combinación con azitromicina en la profilaxis y manejo de pacientes COVID-19?

Metodología: Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019) combinada con la exploración de Redes Sociales, Blogs y Servicios de noticias relacionados con COVID 19

Términos de Búsqueda: COVID 19, Hydroxychloroquin. Azithromycin

Tipos de estudio: Guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta-análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios, servicios de noticias especializados

Fuentes de Información: Medline, Scopus, pubmed.

Antecedentes:

La hidroxiclороquina (HCQ) es un metabolito de cloroquina (CQ) aunque más soluble y seguro (1–3). La actividad antiviral de la CQ se ha explorado desde los años 60’s. Recientemente, CQ/HCQ se han utilizado para tratamiento de malaria, lupus eritematoso y VIH (4–6). Estudios in vitro, han identificado su actividad potencial sobre muchas cepas de virus incluyendo coronavirus SARS-CoV (5–7). Ante la pandemia COVID-19, en China se han desarrollado ensayos clínicos, cuyos resultados llevaron a recomendar su uso para el manejo de la enfermedad (1,8), sin embargo, estos estudios presentan algunas limitaciones metodológicas que impiden la generalización de sus resultados.

Ambas drogas son asequibles y están ampliamente disponibles internacionalmente. Con décadas de experiencia en la administración de estos medicamentos y sus perfiles de seguridad establecidos y hallazgos de estudios preclínicos, su uso en el manejo de COVID-19 ha tenido vía libre, aunque la FDA lo autorizó durante la emergencia (9).

Existe evidencia preliminar in vitro de la capacidad de CQ y HCQ para inhibir la actividad del SARS-CoV-2. Liu y cols, encontraron una concentración citotóxica similar del 50% (CC50 - la concentración que da como resultado una muerte celular del 50% para los dos medicamentos), sin embargo, la concentración efectiva máxima del 50% (EC50 - la concentración a la cual el aumento del ARN viral es inhibido en un 50%) fue menor para CQ que HCQ, independientemente de la multiplicidad de infección (MOI - la relación de viriones a células huésped) (10).

De manera semejante, Yao et al, encontraron que HCQ era más potente contra SARS-CoV-2 que CQ in vitro (CE50 de 0.72 μm y 5.47 μm , respectivamente. MOI = 0.01). Wang y cols, también informaron actividad antiviral in vitro de CQ, con una CE50 de 1.13 μm y CC50 > 100 μm con un MOI de 0.05, y con alta selectividad para SARS-CoV-2 en lugar de células huésped (1).

Lane y cols, estudiaron la seguridad de la hidroxiclороquina, sola y en combinación con azitromicina. Los datos comprendían 14 fuentes de datos de registros médicos electrónicos y reportes de seguridad de Alemania, Japón, Países Bajos, España, Reino Unido y EE. UU. Se incluyeron datos de 323,122 y 351,956 pacientes que recibieron hidroxiclороquina-azitromicina e hidroxiclороquina-amoxicilina, evidenciando que la combinación azitromicina-hidroxiclороquina, se asocia un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a los 30 días (HR: 2.19, 1.22 a 3.94), dolor de pecho / angina (HR: 1.15, IC 95% 1.05 a 1.26) y corazón fracaso (HR: 1.22, IC95% 1.02 a 1.45) (11).

Vale la pena llamar la atención sobre el perfil de seguridad de estos medicamentos específicamente para COVID-19, teniendo en cuenta que algunos autores previa pandemia han sugerido prolongación del intervalo QT (12–15), e incremento del riesgo de “torsade de point” y arritmias ventriculares (16), tema que toma gran relevancia en el marco de una enfermedad reciente, que a pesar de estar en investigación, los resultados puedan tardar un poco más, mientras en muchas instituciones su uso sigue ocurriendo en el día a día.

Mecanismo biológico de la cloroquina:

A pesar de la reciente aparición del SARS-CoV-2, existen actualmente diferentes aproximaciones que intentan explicar su mecanismo de acción. Al respecto, existen dos propuestas de interés para el análisis de la acción de la CQ/HCQ contra este virus causante de la pandemia. Algunos reportes indican que el SARS-CoV-2 ingresa a las células al unirse a una enzima de la superficie celular llamada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (17), mientras que otros consideran que la expresión de ACE2 está regulada por infección por SARS-CoV-2 (18).

De cara a esto, se sugiere que la cloroquina reduce potencialmente la glucosilación de ACE2, evitando la unión de SARS-CoV-2 con las células huésped (19). Savarino y cols, plantean la hipótesis de que la CQ podría bloquear la producción de citoquinas pro-inflamatorias (como la interleucina-6), bloqueando así la vía que posteriormente conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Además, se ha encontrado que la CQ se acumula en los lisosomas, lo que interfiere con el proceso de transporte del

virus dentro de la célula huésped y por tanto de su replicación y liberación (8,20). También se cree que la cloroquina eleva el nivel de pH del endosoma, lo que puede interferir con la entrada y / o salida del virus de las células huésped (6).

Resumen de la Evidencia:

• Profilaxis

A la fecha no hay evidencia que soporte el uso de CQ/HCQ como medida preventiva para SARS-CoV-2. Sin embargo, este tema ha sido objeto de análisis en dos publicaciones.

Chan y cols, con base en la experiencia de la profilaxis antipalúdica con CQ, así como la profilaxis con inhibidores de neuraminidasa en los brotes de Influenza (donde el uso de estos agentes farmacológicos redujeron el riesgo de desarrollar influenza), sugieren como profilaxis para COVID-19 el uso de CQ en dosis de 8mg/kg/día por 3 días, posterior a la exposición si se encuentra asintomático; en casos sintomáticos o exposición prolongada, se sugiere 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 basado en el incremento y acumulación en pulmón y otros órganos del fármaco después de dosis altas repetidas, así como, la toxicidad acerca del uso prolongado del fármaco); concluyendo que la profilaxis con CQ (el cual se encamina como un candidato para la profilaxis antiviral de SARS-CoV-2) se dé dentro de un ensayo clínico amplio (19).

Delvecchio y cols, demostraron que la CQ inhibe la actividad viral del Zika; Keyaerts y colaboradores describieron que a CQ tiene actividad antiviral contra los coronavirus (específicamente contra el SARS-CoV, así como también de HCoV del grupo α y HCoV-229E), e incluso propusieron que puede considerarse para su uso inmediato en la prevención y el tratamiento de las infecciones por SARS-CoV; la dosis utilizada de CQ (fosfato de cloroquina) en pacientes con COVID-19 en China, fue de 500 mg dos veces al día durante 10 días, la cual en los casos de aparición de eventos adversos gastrointestinales, pueden ajustarse a 500 mg cada día, o incluso (en casos de efectos adversos graves) descontinuarse, el aclaramiento viral puede observarse a los 3 días, pero se sugiere completar un esquema corto de al menos 5 días; tanto la CQ como la HCQ, pueden afectar la replicación de varios virus al interactuar con la entrada viral mediada por el endosoma o las etapas tardías de la replicación de los virus envueltos (21).

• Seguridad

Desde hace varios años se han publicado reportes de seguridad respecto al uso de CQ/HCQ sola o en combinación con la azitromicina, que incluyen la prolongación del intervalo QT y su asociación con un mayor riesgo de muerte cardíaca (11,13–15). Por lo cual, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del y la Sociedad del Ritmo Cardíaco, han publicado una postura sobre la arritmogenicidad de la HCQ y la azitromicina que incluye un protocolo para la evaluación y el monitoreo del QT durante la práctica clínica (15,16). A la fecha hay cuatro publicaciones de seguridad de la HCQ en COVID-19 que se resumen a continuación.

El reporte preliminar de Huang y cols, un ensayo clínico aleatorizado, que comparo 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. El reporte de seguridad indica la presentación de eventos adversos no serios, como vómitos, dolor abdominal, náuseas, diarrea, erupción cutánea o picazón, tos y dificultad para respirar. Los autores sugieren la monitorización estricta de pacientes y el seguimiento de la dosis oral estándar del medicamento (22).

En el estudio de Mercurio y cols, se evaluó el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al uso de hidroxiclороquina y azitromicina, a través de una cohorte de 90 pacientes diagnosticados con COVID-19 en un hospital de Massachusetts. La hidroxiclороquina en monoterapia fue aplicada a todos pacientes en dosis de 400 mg/día en los días 2 a 5, mientras que la combinación con azitromicina se aplicó al 59%. Pacientes que recibieron combinación con azitromicina en sus características basales tenían menor duración del intervalo QT que pacientes que recibieron solo hidroxiclороquina. Sin embargo, en ellos se observó mayor cambio en la duración de 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 a 11.08), al igual que pacientes con dos o más criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Pacientes con QT prolongado en condición basal (≥ 450 ms) la posibilidad de tener prolongaciones por encima de 500 ms es 7 veces la posibilidad de pacientes que no tienen esta condición de base. Además, puntajes Tisdale menores a siete tienen menos posibilidad de tener este evento adverso (OR: 0.78 IC95% 0.69 a 0.89) (23).

El estudio de Bessiere y cols, también evaluó la prolongación del intervalo QT dado el uso de hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidado intensivo. Los hallazgos indican que el 93% de los pacientes presentaron incrementos en la duración del QT después del tratamiento antiviral suministrado entre 2 y 5 días. El 33% de los pacientes con hidroxiclороquina en combinación con azitromicina aumentaron el intervalo QT a 500 ms, mientras que pacientes que solo recibieron hidroxiclороquina solo el 5% presentaron este evento, aunque debe tenerse en cuenta que algunos pacientes recibieron medicamentos con potencial efecto en el intervalo QT y en el estudio por su naturaleza descriptiva no se analiza la potencial confusión (24).

En el estudio de Borba y cols, ensayo clínico paralelo, doble ciego, aleatorizado, de fase IIb, 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 de CQ (600 mg de CQ dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g); o dosis 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 brazo de dosis alta de CQ presentó duración del intervalo 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 a 23.0%), coincidiendo con datos históricos de pacientes similares que no usan CQ (IC 95%, 14.5 a 19.2%). 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, además todos los pacientes recibieron otros medicamentos (azitromicina, oseltamivir, ceftriaxona) que pueden contribuir a un QT prolongado, razón por la cual, se detuvo prematuramente el reclutamiento de pacientes para este brazo (25).

Eficacia

El trabajo de Gao, despertó el interés en la cloroquina para el manejo de la infección Covid 19. Este estudio, fue el primero en mostrar reducción en la estancia hospitalaria y mejorar la evolución de la neumonía. Estos datos fueron obtenidos en cerca de 100 pacientes de varios estudios realizados en China (8).

El reporte de resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado de Huang y cols, que comparo CQ y lopinavir/ritonavir, encontró que un paciente del brazo CQ resulto negativo para la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 al día dos del tratamiento y al final de 13 días todos los pacientes dieron negativos al virus, mientras que en el grupo de control las pruebas negativas se presentaron en el día 14. Además los pacientes tratados con CQ tuvieron alta hospitalaria más rápida de acuerdo con los datos de imágenes de tomografía computarizada de tórax (22). Al respecto de este estudio, tuvo algunas limitaciones metodológicas que no permiten generalizar sus datos. Aunque indican asignación aleatoria de los pacientes a los brazos de comparación, no es claro el método usado para este fin, no hubo ocultamiento de la asignación, ni cegamiento de participantes, investigadores y demás personal relacionado con el estudio. La muestra fue relativamente pequeña para lograr demostrar diferencias entre los grupos de comparación. Por lo tanto, el riesgo de sesgo del estudio es poco claro y sus resultados deben ser interpretados con cautela.

La información divulgada a los medios por Gautret y cols, presenta los resultados preliminares de un ensayo no aleatorizado, abierto, en 36 pacientes, que fueron tratados con hidroxicloroquina sola o combinada con azitromicina. Seis pacientes fueron asintomáticos, 22 tuvieron síntomas de infección de tracto respiratorio superior y 8 síntomas de tracto respiratorio inferior. No se utilizó la cloroquina por los posibles riesgos de interacciones medicamentosas y efectos adversos. La azitromicina se agregó para el manejo de las complicaciones bacterianas y su actividad antiviral (5). Veinte personas fueron tratadas en este estudio y mostraron una significativa reducción en la presencia del virus al día 6 comparados con los controles. Además, los seis pacientes que fueron tratados con una combinación de HCQ y azitromicina dieron negativo en el día 6. Los autores sostienen que este hallazgo habla de la efectividad de HCQ y un posible efecto sinérgico de su tratamiento combinado con azitromicina (2).

Este estudio tiene algunas limitaciones, se reporta que otros seis pacientes adicionales fueron reclutados para el ensayo, pero se perdieron durante el seguimiento por varias razones, por lo cual fueron excluidos y no realizaron análisis por intención de tratar, lo que puede haber introducido un sesgo (26). Además, los investigadores no reclutaron a los 48 pacientes necesarios para alcanzar el 85% de potencia, según sus propias estimaciones. Por lo tanto, con un tamaño de muestra de 36, el ensayo tuvo poca potencia, lo que puede causar una exageración del tamaño del efecto y resultados falsos positivos (27). Con el estado de PCR viral en el día 6 como resultado primario, el ensayo carece de datos de seguimiento a mediano y largo plazo. Los autores informan que un paciente dio negativo para el virus en el día 6, pero posteriormente dio positivo en el día 8. Tales recurrencias de resultados positivos demuestran que los datos a largo plazo son necesarios para evaluar adecuadamente si CQ / HCQ son tratamientos efectivos.

Finalmente, el ensayo no asignó al azar a los pacientes al grupo de control y tratamiento, adicionalmente, los pacientes que se negaron a dar su consentimiento para el grupo de estudio fueron incluidos en el brazo de control, lo que potencialmente introdujo un sesgo de asignación.

Posteriormente, los mismos autores reportaron datos acumulados en 80 pacientes con al menos 6 días de seguimiento, aclarando que los 6 pacientes incluidos en su primer análisis también se incluyeron en la presente serie de casos, con un seguimiento más prolongado, pero no se precisaba en los métodos el tiempo de evaluación, no se consideró un grupo control o un brazo con terapia con hidroxiquina. El resultado favorable se definió como no requerir terapia de oxígeno agresiva o transferencia a la UCI después de 3 días de tratamiento. Se reporta que 75 de los 80 pacientes (81,3%) cumplieron este resultado. Un paciente de 86 años falleció y un paciente de 74 años permaneció en la UCI. Otros dos fueron transferidos a la UCI y luego de vuelta a la sala de infección. Los resultados mostraron una disminución en la carga viral nasofaríngea probada mediante PCR, con un 83% negativo en el día 7 y un 93% en el día 8. Los autores sugieren que es una terapia prometedora para reducir la propagación del SARS-CoV-2, no obstante, se documentan problemas de calidad y sesgos que afectan la interpretación de resultados. Además, desde el punto de vista clínico el 92% tenía una puntuación baja en el Sistema nacional de alerta temprana utilizado para evaluar el riesgo de deterioro clínico. Solo el 15% eran febriles, 4 individuos fueron considerados portadores asintomáticos y no se categorizaron los resultados entre portadores asintomáticos y aquellos con alta carga viral o baja carga viral (2).

Un estudio retrospectivo que incluyó datos de pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 en centros médicos de la Administración de Salud de Veteranos de EEUU entre el 9 de marzo de 2020 y el 11 de abril de 2020, identificando 338 pacientes que habían recibido hidroxiquina (HC) sola o con azitromicina (HC + AZ) como tratamiento además de tratamiento estándar (HC n = 97; HC + AZ n = 113; no HC n = 158). Las tasas de mortalidad en los grupos HC, HC + AZ y no HC fueron 27.8%, 22.1%, 11.4%, respectivamente. Las tasas de ventilación mecánica en los grupos HC, HC + AZ y no HC fueron 13.3%, 6.9%, 14.1%, respectivamente. Se concluye que no se encontró evidencia suficiente que la hidroxiquina, con o sin azitromicina, reduzca el riesgo de ventilación mecánica y que la tasa de mortalidad general aumentó con el tratamiento con hidroxiquina (28).

Molina y cols, evaluaron los resultados virológicos y clínicos de 11 pacientes hospitalizados consecutivos que recibieron hidroxiquina (600 mg / día durante 10 días) y azitromicina (500 mg el día 1, luego 250 mg días 2-5). El grupo de estudio incluyó 7 hombres y 4 mujeres con una edad media de 58,7 años (rango, 20-77 años); 8 tenían comorbilidades significativas asociadas con malos resultados (es decir, obesidad en 2, cáncer sólido en 3, cáncer hematológico en 2 e infección por VIH en 1). Diez de los once pacientes tenían fiebre y recibieron oxígeno a través de una cánula nasal. En 5 días, un paciente falleció y dos fueron transferidos a la UCI. La hidroxiquina y la azitromicina se suspendieron en un paciente debido al intervalo QT prolongado (29).

Una reciente revisión rápida de literatura evaluó eficacia y seguridad de CQ/HCQ en pacientes con COVID-19. Esta revisión incluyó algunos de los estudios presentados en este resumen de evidencia y reafirma la escasez de evidencia de eficacia de CQ/HCQ en el manejo de pacientes con COVID-19. Respecto, a la seguridad, sus hallazgos no incluyen las recientes publicaciones sobre CQ/HCQ en monoterapia o combinación con azitromicina, aunque reportan la presentación de eventos adversos no serios (30).

La última publicación al respecto data del 11 de mayo. Una cohorte retrospectiva, multicéntrica, de 1438 pacientes de Nueva York, en la que se evaluó el efecto de la HCQ y azitromicina solas o en combinación sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19. En el grupo no expuesto, no se recibió ningún tratamiento de los analizados como exposición, aunque fueron posibles otras intervenciones farmacológicas. El 51.1% de los pacientes recibieron HCQ y azitromicina, el 19% HCQ, el 14.7% azitromicina y el 15.4% no tuvo exposición (31). La cohorte incluyó niños en algunos brazos de exposición. En el grupo expuesto a HCQ y azitromicina la mortalidad ocurrió en el 25.7%, en el grupo de HCQ en el 19.9%, en el grupo de azitromicina en el 10% y en el no expuesto fue de 12.7%. En el grupo HCQ y azitromicina el paro cardíaco y hallazgos anormales de ECG ocurrió en el 29.7% y 27.1%, respectivamente; en el grupo de HCQ en el 36.8% y 27.3%; en el grupo de azitromicina en 29.4% y 16.1% y en el grupo no expuesto en el 35% y 14%.

En el análisis multivariado no hubo diferencias entre los grupos comparados. Pacientes con HCQ y azitromicina comparados con el grupo de no exposición, el riesgo de mortalidad de muerte fue HR: 1.35 (IC95% 0.76 a 2.40), en HCQ versus no expuestos HR: 1.08 (IC95% 0.63 a 1.85), en azitromicina respecto a no expuestos fue de HR: 0.56 (IC95% 0.26 a 1.21) y azitromicina comparado con HCQ HR: 1.92 (IC95% 0.99 a 3.74). En los desenlaces de seguridad, la exposición a HCQ y azitromicina en comparación con no expuestos, duplicó el riesgo de presentar paro cardíaco (OR: 2.13 (IC95% 1.12 a 4.05), los demás grupos expuestos en comparación con no expuestos no fueron diferenciales. Tampoco hubo diferencias entre grupos expuestos versus no expuesto para hallazgos anormales de ECG (arritmia o fracción QT prolongada)(31).

Esta cohorte tiene algunas fallas metodológicas a saber. Los grupos comparados no están equilibrados respecto a características basales de los individuos a pesar de usar aleatorización en la selección de historias a incluir, aunque los autores realizaron modelo ajustado por edad, sexo y algunas comorbilidades para controlar la confusión de estas variables, los resultados deben ser interpretados con precaución previendo potencial sesgo. Además, no hay certeza de que los eventos adversos ocurrieron después de la exposición al medicamento, y la aproximación de los autores se basa en un supuesto asociado a la mediana de inicio de medicamentos usados en la exposición, para el día cero o uno de ingreso.

Conclusiones

- Los estudios in vitro realizados con cloroquina o hidroxiclороquina, han demostrado actividad antiviral, sin embargo, encontramos evidencia contradictoria y débil respecto a la actividad antiviral o beneficio clínico de la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19.
- No existe evidencia que respalde el uso de CQ/HCQ en la profilaxis de SARS-CoV-2.
- La información disponible sobre la eficacia clínica de hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID 19 corresponde a los análisis preliminares de series retrospectivas, estudios de

cohorte con limitaciones metodológicas, y ensayos clínicos no evaluados por pares, que sugieren que el tratamiento a corto plazo con CQ/HCQ en dosis bajas podría ser seguro, pero la adición de azitromicina puede inducir insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular, posiblemente debido a efectos sinérgicos sobre la longitud del intervalo QT.

- Hay en curso una cantidad importante de estudios incluyen hidroxicloroquina, cloroquina y su combinación con azitromicina para el manejo de COVID-19.

Recomendaciones

- Se recomienda establecer lineamientos de fármaco vigilancia estricta de pacientes en tratamiento con HCQ sola o en combinación con azitromicina.
- Dadas las alertas de seguridad se debe considerar prudencia clínica para orientar la toma de decisión respecto al uso de la combinación hidroxicloroquina-azitromicina, en virtud de las asociaciones con desenlaces cardiovasculares.
- El uso de CQ/HCQ para el manejo de paciente COVID-19 debe responder a un proceso de evaluación clínica de los beneficios y riesgos potenciales de manera individualizada.
- Recomendamos a los equipos de cuidado establecer protocolos estrictos que orienten la toma de decisiones a partir de la caracterización de riesgo, el control de la duración del intervalo QT en pacientes con COVID-19 que reciben tratamiento con CQ/HCQ sola o en combinación con azitromicina, enfatizando en:
 - Solicitar un electrocardiograma antes del inicio del tratamiento, evaluar el intervalo QT corregido, si es > 500 ms corresponde a una alerta roja de seguridad, por lo cual debe evaluar el riesgo vs beneficio, antecedente de torsades de pointes o síndrome de QT largo congénito para considerar restricción del uso de estos medicamentos
 - Revise las interacciones medicamentosas y evite el uso de fármacos que prolongan el QT.
 - Realice corrección de electrolitos, suplementar potasio con una meta igual o > 4 mmol/L.
 - Si el QTc es > 480 ms al inicio del tratamiento, obtenga nuevamente un electrocardiograma de 2 a 4 horas después de la dosis inicial
 - Suspnda la terapia si se documenta QTc > 500 ms.
 - Continúe monitoreando el electrocardiograma según corresponda al nivel de riesgo establecido en el Protocolo informado en evidencia para hacer seguimiento de QTc en el contexto del tratamiento de COVID-19.

Bibliografía:

1. 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 Mar;
2. Gautret P, Lagier J-C, 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 Mar;105949.
3. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105945.
4. Chauhan A, Tikoo A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Med*. 2015 Nov;16(10):585–90.
5. 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 Aug;53(8):3416–21.
6. 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 Aug;2:69.
7. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020 May;177:104762.
8. 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 Mar;14(1):72–3.
9. FDA. EUA Chloroquine Phosphate Health Care Provider Fact Sheet, version date 4/3/2020 1. 2020;1–8.
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.
11. 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* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.08.20054551. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/10/2020.04.08.20054551.abstract>
12. World Health Organization (WHO). The Cardiotoxicity of Antimalarials. World Health Organization- Malaria Policy Advisory Committee Meeting. 2017. 2017.

13. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein C. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Aug 22;367(8):772–5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1207269>
14. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173–5.
15. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Apr;10(4).
16. American College of Cardiology. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 [Internet]. 2020.
17. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
18. Wang P-H, Cheng Y. Increasing Host Cellular Receptor—Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression by Coronavirus may Facilitate 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.24.963348. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/02/27/2020.02.24.963348.abstract>
19. Chang R, Sun W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 - Time is Now. Preprints. 2020;
20. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;105938.
21. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, Valadão AL, Garcez PP, Monteiro FL, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses* [Internet]. 2016 Nov 29;8(12):322. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916837>
22. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol* [Internet]. 2020 Apr 1; Available from: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>
23. 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 May;
24. Bessière F, Rocca 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* [Internet]. 2020 May 1; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787>
25. 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 cl. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.07.20056424. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/16/2020.04.07.20056424.abstract>
 26. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis. *Perspect Clin Res*. 2016;7(3):144–6.
 27. Dumas-Mallet E, Button KS, Boraud T, Gonon F, Munafo MR. Low statistical power in biomedical science: a review of three human research domains. *R Soc open Sci*. 2017 Feb;4(2):160254.
 28. 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* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.16.20065920. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/23/2020.04.16.20065920.abstract>
 29. 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. *Medecine et maladies infectieuses*. France; 2020.
 30. Chowdhury MDS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2020 May 2;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/acem.14005>
 31. 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* [Internet]. 2020 May 11; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>