

Cloroquina y COVID-19

Trina María Navas Blanco*

Recibido: 2 de abril 2020

Aceptado: 6 de abril 2020

La actual pandemia COVID-19, sucede en un momento en que la atención sanitaria venezolana se encuentra muy debilitada. El personal sanitario ejerce sus funciones con una gran vulnerabilidad ante todo agente infeccioso.

El número de enfermos a nivel mundial pasa a ser un importante problema para tomar las medidas terapéuticas como profilácticas.¹ El costo está justificado pero es casi imposible de estimar, porque se trata de una situación nueva y en desarrollo. Los aspectos éticos de atención e investigación se ponen a prueba a cada momento. En estas situaciones la fortaleza del gremio médico y farmacéutico son necesarias en la toma de decisiones.

Una vez que la evolución de la pandemia se refleje en un aumento de casos, los insumos de protección personal no serán suficientes. Si bien esto ya ha sucedido en otros países, en el nuestro, esta escasez aparecerá más pronto que tarde y aunado a las limitaciones de higiene que sufrimos por diferentes razones, llevará a colocar al personal sanitario en un riesgo mucho mayor.

Es por ello que deben hacerse consideraciones urgentes para esta población sanitaria que llevará el peso de esa realidad médica y que además, está disminuida en número debido a la emigración masiva de los gremios correspondientes.

Actualmente está planteado el uso de las drogas desde el punto de vista terapéutico fundamentalmente. Hay diversos tipos y combinaciones en estudio.^{2,3,4} Hasta el momento las combinaciones parecen ser las más útiles. Los esquemas se plantean en función del momento de la enfermedad. Se ha documentado Lopinavir – Ritonavir,⁵ Interferon β -1a,⁶ danopevir,⁷ cloroquina,^{8,9} azitromicina, remdesivir, como los más importantes. El Interferón podría tener utilidad en prevención y/o inicio de la enfermedad, dato conocido en estudios previo a la enfermedad. Cabe destacar que hay revisiones relacionadas con el interferón β en esta patología, no el interferon β .^{2,10,11,12} Para la prevención se mantienen fundamentalmente las barreras físicas y la higiene, dada la ausencia de respaldo definitivo de otras medidas profilácticas.

La prevención estándar promovida por todas las organizaciones de salud y todos los estados del mundo ha sido bien descrita. Son los equipos de protección de personal según la situación clínica que se atiende (triaje, atención a enfermos), la higiene a base de agua, jabón, geles adecuados, espacios adecuadamente aireados, organización espacial de todas las áreas de atención a los pacientes. Ya se señaló que en nuestro país esta disponibilidad, inclusive del agua está limitada, y ha sido objeto de reclamos documentados muy justificados que deben mantenerse hasta obtener la dotación ideal.^{13,14}

No obstante, la pregunta principal es ¿existe alguna forma de mejorar en nuestro país el riesgo del personal sanitario dentro de la realidad que vivimos?

* Médico Internista. Hospital General del Oeste. Los Magallanes. Caracas. Venezuela.

En las últimas semanas se han planteado muchas ideas terapéuticas pero la prevención farmacológica se mantiene como un enigma con algunos protocolos que darán respuestas tardías para nuestro país. Es por eso que el análisis y las decisiones deben partir del gremio médico. Han surgido hasta ahora dos planteamientos: Cloroquina / Hidroxicloroquina, iodopovidona (nasal – oral tópica).^{15,16}

La idea de la iodopovidona se basa en demostraciones previas tales como las de Kariwa et al., quienes demostraron que el tratamiento de SARS-CoV in vitro en varias concentraciones de iodopovidona durante 2 minutos reducía la actividad viral a niveles indetectables. Además, desde el punto de vista clínico, se usó en la prevención de neumonías intrahospitalarias y también fue eficiente. Por esta razón Shiraishi y cols.¹⁷, proponen llevar a cabo un esquema preventivo tanto en los pacientes como en el personal de salud. Esta pauta es económica y podría ser un coadyuvante en evitar la propagación por parte de los pacientes al toser o producir aerosoles y minimizaría en personal de salud expuesta. Debería estar siempre acompañada de otras conductas preventivas.¹⁶

La segunda opción es la Cloroquina/Hidroxicloroquina, que cuenta con respaldo creciente¹⁹ y fue aprobada de emergencia por la FDA para tratamiento.²⁰⁻²⁸ Esta se encuentra entre las drogas de las que Venezuela puede disponer. Es una - aminoquinolona, conocida desde 1939 como antimalárico y posee propiedades farmacológicas que han demostrado utilidad antiviral.⁹ Ejerce un efecto antiviral directo y posee propiedades inmunomoduladoras. El efecto antiviral lo realiza a través de la inhibición de la replicación de varios virus alterando las etapas que dependen del pH, lo que se ha demostrado con flavivirus, retrovirus y coronavirus. En la replicación del VIH ha sido bien estudiada. Los efectos inmunomoduladores se expresan a través de la supresión de la producción o liberación del Factor de Necrosis Tumoral (FNT) e interleucina 6, moléculas responsables de las complicaciones inflamatorias más importantes de varias enfermedades virales.²⁸

Esta droga luego de entrar a la célula inflamatoria, se mantiene en las vesículas del sistema de Golgi. Entre los cambios celulares más importantes que produce la droga, es que, por su condición de aumentar el pH lisosomal produce cambios celulares (altera enzimas como la hidrolasa ácida e inhibe la modificación post traduccional de las proteínas sintetizadas) y modula el metabolismo del hierro celular (disminuye su liberación) lo que resulta en alteración de la expresión de algunos genes, replicación del ADN y la síntesis de algunas enzimas.²⁸

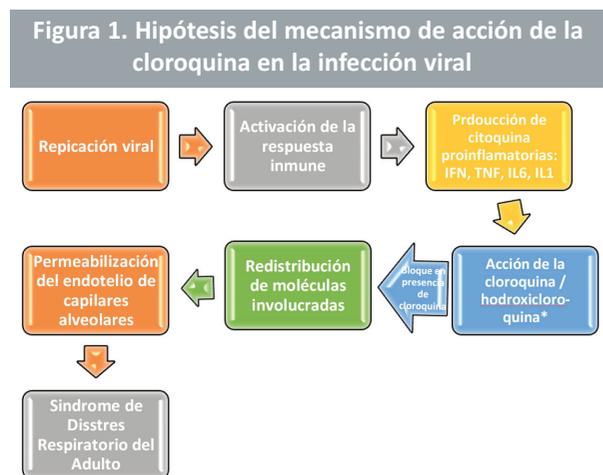
En cuanto a la inmunomodulación, se han implicado algunos mecanismos que explican la inhibición del FNT por los monocitos-macrófagos: a) alteración de la homeostasis celular del hierro, b) inhibición de la expresión de ARNm de TNF, c) inhibición en una etapa pretraduccional por un mecanismo no lisosomotrópico, o d) en una etapa postraduccional al bloquear la conversión de pro - TNF asociado a células a una forma soluble. Adicionalmente, disminuye la expresión superficial de receptores de TNF el monocito, en otras líneas celulares y de esta forma la señalización de TNF mediada por receptor. Particularmente importante, es que debido a su mecanismo de acción se puede combinar con otros antiretrovirales.²⁸

En 2005 Bergeron y cols., describieron un interesante estudio in vitro que alerta sobre su potencial uso preventivo. Los autores estudiaron in vitro cultivos celulares pretratados con cloroquina durante 20 y 24 horas, luego de lo cual fueron infectadas esas células con SARS – CoV y se visualizaron los antígenos virales a través de inmunofluorescencia indirecta. Se demostró una disminución de la expresión viral dosis dependiente al comparar con el control. Las dosis 0.1, 1, y 10 μ M de cloroquina redujeron la positividad de los anticuerpos en respectivamente 28%, 53%, y 100%.²⁹

En cuanto al tratamiento de cultivos celulares posterior a la infección SARS-CoV fueron incubadas durante 16-18 h adicionales con diferentes concentraciones de cloroquina, luego de lo cual se analizó también con inmunofluorescencia indirecta. Hubo una dramática disminución dependiente de la dosis en el número de células positivas para el antígeno del

virus. Con una cantidad tan pequeña como 0.1–1 µM la cloroquina redujo la infección en un 50% y hasta 90%. Se observó una inhibición del 94% con concentraciones de 33–100 µM. A concentraciones de cloroquina en exceso de 1 µM, solo un pequeño número de células individuales se infectó inicialmente, y la propagación de la infección a las células adyacentes fue eliminada por completo.²⁹

La hipótesis del mecanismo de acción de la Cloroquina / Hidroxicloroquina propuesta, en el SARS se basa en que el ingreso de los virus como coronavirus, se realiza por endocitosis y la cloroquina puede inhibir este paso. Se piensa que las propiedades antiinflamatorias pueden seguir la secuencia que esta hipótesis plantea.²⁸



*La acción en este punto inhibiría el desenlace relacionado con la tormenta de citoquinas.²⁸

La seguridad de estas drogas (Cloroquina / Hidroxicloroquina) ha sido demostrada a través del tiempo tanto en los pacientes agudos (paludismo), como en los crónicos (reumatológicos) e inclusive en las embarazadas.³⁰ Estas observaciones además, están respaldadas empíricamente, por la amplia experiencia en malaria de los países que la sufren.

Las limitaciones en el uso de cualquier droga están fundamentalmente relacionadas con el conocimiento que se tiene de la misma para su prescripción. Se debe realizar con plena responsabilidad del monitoreo de las Reacciones Adversas

a Medicamentos (RAM) y la educación al público (conocimiento, identificación y consulta) de las consecuencias adversas que pueden suceder. En enfermedades reumáticas, esta droga es de uso crónico y prolongado, las dosis recomendadas de Cloroquina e Hidroxicloroquina respectivamente son: inicio 400 mg (6,5 mg/kg/día) para la Hidroxicloroquina y 250 - 500 mg al día (aproximadamente 4 mg/kg/día) para la Cloroquina, repartidas en una sola dosis diaria o fraccionada en dos tomas.³¹

El 28 de marzo la FDA se pronunció sobre la solicitud de aprobación urgente de la cloroquina en el tratamiento del COVID – 19, basado en datos clínicos e in vitro, además de anecdóticos en limitadas series de casos, y tomando en cuenta además que en varios países existen una serie de directrices nacionales que incorporan esta recomendación. Sin embargo, fomenta este importante organismo la implementación de ensayos controlados aleatorios que pueden producir evidencia sólida de su prescripción.

Para la primera semana de abril del 2020 en la página Clinical Trials.gov, que pone a la disposición del público las diversas investigaciones en curso autorizadas por la administración de los Estados Unidos de América, se publicaron 15 investigaciones diseñadas para aportar información de varios aspectos del COVID-19, dos de ellas están dedicadas al personal de salud y se basan en el uso de cloroquina. A continuación se describen las investigaciones existentes hasta ahora, **Tabla 1.**³²

A continuación se resumen las propiedades más importantes de la cloroquina:³³

- Farmacocinética: rápida absorción, concentración máxima a las 3 horas, se distribuye en diferentes concentraciones según los tejidos. La mayoría se liga a elementos celulares y entre 50 – 60% a las proteínas plasmáticas. La acumulación en tejidos es progresiva y las concentraciones en corazón, pulmón, riñón e hígado llegan a ser 10 veces mayor a la concentración plasmática, pero en células parenquimatosas y pigmentadas son de 100-500 veces e incluso hasta 1.000 veces mayor que la concentración plasmática.

Tabla 1. Investigaciones en curso con uso de cloroquina para el tratamiento de COVID – 19 inscritas en Trialgov - USA

Condición	Investigación	Prevención/ tratamiento	Grupos	Drogas
Reclutando	Difosfato de cloroquina para el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo secundario al sars-cov2	Tratamiento	1	Cloroquina
Reclutando	Ensayo clínico de flavipiravir en tabletas combinado con cloroquina en el tratamiento de la neumonía por el nuevo coronavirus	Tratamiento	3	Flavipiravir solo Flavipiravir + hidroxicloroquina
Reclutando	Estudio noruego de la enfermedad por coronavirus 2019	Tratamiento	1	Hidroxicloroquina sulfato
Sin reclutar	Cloroquina/hidroxicloroquina en la prevención de la enfermedad COVID 19 en el personal de salud	Prevención Personal de salud	2	Cloroquina o hidroxicloroquina Placebo
Sin reclutar	Ensayo de tratamiento anticoronavirus para prevenir la progresión de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	Tratamiento	2	Azitromicina Cloroquina
Sin reclutar	El estudio clínico de carrimicina en el tratamiento de pacientes con COVID-19	Tratamiento	2 con subgrupos	Carrimicina + lopinavir/ritonavir entabletas o arbidol o cloroquina Grupo convencional
Sin reclutar	Cloroquina como tratamiento antiviral en la enfermedad por coronavirus 2019	Tratamiento	1	Cloroquina
Sin reclutar	Efectos adversos relacionados con el tratamiento utilizado contra la enfermedad producida por el coronavirus 2019	Sin selección de drogas	1	Descripción del uso y RAM
Sin reclutar	Eficacia de la miel natural en pacientes con el nuevo coronavirus	Tratamiento	1	Miel natural
Sin reclutar	Coronación de la corona: repetición de cloroquina para la mitigación del virus corona en la salud trabajadores	Prevención en personal de salud	4	Dosis bajas de cloroquina Dosis media de cloroquina Dosis alta de cloroquina hidroxicloroquina Placebo
Sin reclutar	Hidroxicloroquina contra placebo en pacientes con infección por COVID – 19 y riesgo de complicaciones secundarios: estudio prospectivo multicéntrico ramdomizado doble ciego	Tratamiento	2	Hidroxicloroquina Placebo
Sin reclutar	Seguridad y eficacia de la hidroxicloroquina asociada a azitromicina en SARS-CO2 (coalición COVID – 19 Brasil)	Tratamiento	2	Hidroxicloroquina + azitromicina Hidroxicloroquina
Sin reclutar	Eficacia de la metilprednisolona en pacientes con COVID-19 y síndrome respiratorio agudo severo	Tratamiento	2	Metilprednisolona Cuidados usuales
Sin reclutar	Estudio prospectivo en la enfermedad viral por coronavirus 2019 en pacientes cuya determinación de ácidos nucleicos vira de negativo a positivo	Tratamiento	1	Favipiravir
Sin reclutar	Varias combinaciones de inhibidores de proteasas, osetalmivir, flavipiravir e hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID -19: estudio controlado y randomizado	Tratamiento	Subgrupos Grupos	

De especial importancia es la investigación “Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019” que traerá la realidad de los RAM en relación a estas nuevos usos de drogas ya conocidas.

CLOROQUINA Y COVID-19

- La excreción del fármaco de los compartimentos profundos es lenta. La semivida estimada en un sistema multicompartamental es de 30-60 días.
- El metabolismo es hepático y se excreta inalterada por vía renal.
- La cloroquina es teratogénica en las ratas (diferentes malformaciones). En un estudio adicional, la cloroquina provocó daño ocular en el 47% de las ratas prenatales expuestas.
- Las principales reacciones adversas son: gastrointestinales (las más frecuentes), cutáneas, manifestaciones generales inespecíficas y retinopatía, que es el efecto adverso más temido, por lo que son necesarias revisiones oftalmológicas periódicas.
- Dado el riesgo de aparición de retinopatía en el transcurso de un tratamiento a largo plazo, la dosis diaria no debe superar los 2,5 mg de cloroquina base/kg de peso corporal, equivalentes a una dosis de 1 comprimido al día.
- Entre las contraindicaciones están los antecedentes de hipersensibilidad a la cloroquina y a las 4-aminoquinoleínas.
- Si hay lesión retiniana previa, el uso es una limitante y debe evaluarse la retina en toda persona que la consuma e interrogar si existen alteraciones de la agudeza visual. En cuanto a la retinopatía de depósito por cloroquina^{30,31}, está documentada desde hace mucho tiempo,⁴⁶ y sería recomendable la evaluación de la retina antes de la prescripción; sin embargo, existen limitaciones importantes tales como: es operador dependiente, los médicos que atiendan a estos pacientes probablemente no cuenten con la experiencia suficiente para diagnosticar la condición de la retina, el acercamiento al paciente aumenta el riesgo del médico de sufrir la enfermedad, sumado a que la administración sería de forma aguda, minimiza el depósito retiniano de la droga. En su defecto debe implementarse un interrogatorio ajustado con la historia oftalmológica del paciente para considerar la pertinencia de la prescripción y un seguimiento de la condición en que queda la retina. La evaluación oftalmológica debe realizarse al inicio de tratamiento. Si aparece alteración de la visión del color rojo como signo de retinopatía precoz, suspender el tratamiento.
- Se describen trastornos del sistema hematopoyético, no debe administrarse en el déficit de glucosa-6- fosfato deshidrogenasa (anemia hemolítica, favismo), ni en la Miastenia gravis.
- La Agencia Española de Medicamentos sugiere que no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia (excepciones: tratamiento y profilaxis a corto plazo del paludismo).
- La presencia de enfermedad hepática o renal crónica requiere ajustes de la dosis, sucede entre 4 a 10% de estos pacientes. En insuficiencia renal, cuyo aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 ml/min, no está recomendado.
- El embarazo debe evitarse por 3 meses después de la ingesta.
- No debería administrarse cloroquina a pacientes con psoriasis o porfiria.
- Puede haber sinergia farmacológica con los hipoglucemiantes orales.
- La prolongación del intervalo QTc se ha demostrado en algunos pacientes en los cuales debe usarse con precaución. **Tabla 2.** La administración simultánea con esteroides puede acentuar las miopatías y miocardiopatías.
- No debe administrarse con drogas hepatotóxicas (tales como isoniacida, amiodarona, carbamazepina, fenitoína, fenotiazidas y ketoconazol), requiere cuidado con el acetaminofen o inhibidores de la MAO (tales como fenelzina, tranilcipromina, isocarboxácida y selegilina).
- Favorece la intoxicación digitálica.
- El efecto del metotrexato está potenciado por la droga. También aumenta los niveles de ciclosporina.
- Entre los antagonismos está el efecto de neostigmina y piridostigmina. Reduce la absorción intestinal de algunos antibióticos

como la ampicilina, por tanto, se recomienda que la administración de ampicilina se realice al menos dos horas después de la administración de cloroquina.

- La cimetidina puede reducir la excreción de cloroquina.
- Se ha observado una reacción distónica aguda tras la administración simultánea de cloroquina y metronidazol.
- El uso concomitante con penicilamina puede aumentar el potencial de efectos adversos renales y hematológicos graves asociados a penicilamina, así como reacciones cutáneas.
- La combinación de cloroquina y pirimetamina/sulfadoxina aumenta considerablemente el riesgo de reacciones cutáneas.
- Siempre debe descartarse la posibilidad de embarazo.
- No se debe administrar halofantrina con cloroquina.
- El uso durante el embarazo debe ser adecuadamente justificado.
- La exposición en primer trimestre tiene reportes limitados, por lo que debe utilizarse si es estrictamente necesario.
- Las reacciones adversas son dependientes de la dosis y se producen a concentraciones plasmáticas superiores a 250 µg/l.
- Intoxicación: se puede dividir en dos fases clínicas.

Prodrómica: cefalea, alteraciones visuales, y alteraciones del ritmo cardíaco.

Evolución: Hipotensión arterial con shock, pérdida del conocimiento y convulsiones.

No existe antídoto conocido; se realiza lavado gástrico y apoyo del shock, con benzodiazepinas para las convulsiones y según el caso fenobarbital; de ser necesario, usar relajantes musculares periféricos, no hay indicación de hemodiálisis.

La muerte por causa cardiovascular es temida con estas drogas y por ello el manejo debe ser muy cuidadoso.³⁴

El riesgo de presentar arritmias asociadas a la

prolongación del QT y Torsade de Pointes (TdP) se encuentra entre las RAM raras para esta droga, y se han identificado factores de riesgo que se resumen en la **tabla 2**.³⁵ Por esta razón, a todo paciente que se le indique la droga, debe analizarse la presencia de estos datos clínicos.

Tabla 2. Factores de riesgo de prolongación del Qt y Torsade de Pointes (TdP)

Condición	Frecuencia y tipo	Potencialmente Modificable
Género	Mas frecuente en el femenino	-
Edad	Mas riesgo en mayores de 65 años	-
Uso de fármacos que prolonguen el QT	RAM descrito* Interacción medicamentosa con otro medicamento que lo prolongue o que inhiba el metabolismo prolongado la vida media. Dosis altas o infusiones rápidas	X
Alteraciones hidroelectrolíticas	Hipokalemia asociada o no a fármacos (diuréticos de asa, tiazida, acetazolamida), anfotericina B, esteroides, agonistas beta 2 adrenérgicos, aminoglicósidos, aminofilina, cafeína, insulina, laxantes, sirolimos, everolimos, tensirolimus, leflunomida, betacept, antifúngicos azólicos, regaliz, alcohol.	X
Bradycardia (<60lx')	Asociada o no a fármacos: antiarrítmicos (disopiramida, flecainidina, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol, adenosina, vernakalant), digoxina, betabloqueantes, ivabradina, ranolazina, diltiazem, verapamilo, donepezilo, galantamina, rivastigmina, y otros	X
Enfermedad cardiovascular	Hipertrofia de ventrículo izquierdo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca	-
Cardioversión reciente	De fibrilación auricular a ritmo sinusal	-
Enfermedad tiroidea	Más frecuentemente hipotiroidismo	-
Intervalo Qt largo	Congénito o basal, historia familiar	-
Insuficiencia renal o hepática	o Por alteración del metabolismo de los fármacos	-

Si existe indicación de la droga, debe tomarse en cuenta el análisis de los riesgos según la tabla y minimizar el riesgo a través de la compensación de los modificables. Se debe, además, evitar el uso de más de un fármaco que prolongue el QT dentro de lo posible, y cada decisión debe ser de forma individualizada y de acuerdo con los pacientes.

La medición del intervalo QT es indispensable para evitar las complicaciones asociadas. Esta medición se realiza de la siguiente manera: Qt.³⁶

1. Realizar el ECG en condiciones basales y en reposo, evitando el período postprandial. El reposo permite que el intervalo QT se adapte a la frecuencia cardíaca (tarda 1-3 minutos).
2. De forma manual, preferiblemente usando las derivaciones de los miembros que muestran mejor el final de la onda T.
3. Se mide desde el principio de la onda Q hasta el final de la onda T, el valor normal debe ser menor a 440 ms. Algunos autores señalan que el límite superior del QTc en varones a 450 ms y en mujeres hasta los 470 ms. Debe realizarse la medida entre 3 a 5 latidos.
4. La onda U debe incluirse en la medida, si es lo suficientemente ancha para estar unida a la onda T. Al realizar mediciones, se encuentra a menudo que el final de la onda T no es clara. En tales casos el final de la onda T debe ser determinada por extrapolación usando el método de la tangente.
5. Debe ajustarse a la frecuencia cardíaca, lo que se logra con el QT corregido (QTc).
6. Se propone la fórmula de Framingham.
7. Evitar medir el intervalo QT en los ciclos cardíacos con gran variación en el intervalo sinusal o en los precedidos por arritmias.
8. El QT es cambiante en fibrilación auricular.
9. El QTc se alarga con la edad, es más largo en mujeres adultas que en varones adultos y el QTc más largo lo hallamos poco después del despertar.

Existen varias fórmulas para medir el QTc, estas son:

1. Bazett: $QTc = QT / (RR)^{0,5}$
2. Fridericia: $QTc = QT / (RR)^{0,33}$

3. Framingham: $QTc = QT + 0,154(1 - RR)$.
4. Hodges: $QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$; FC = frecuencia cardíaca.
5. Sarma: establece 4 tipos:
 - a. $QTc = QT - B1 \text{ Exp}(-k1 \cdot RR)$
 - b. $QTc = QT [1 - \text{Exp}(-k2 \cdot RR)]$
 - c. $QTc = QT (RR)^{0,5} + B3$
 - d. $QTc = QT (RR)^{0,5}$,
6. Van de Water: $QTc = QT - 0,087 (RR - 1000)$
7. Matsunaga: $QTc = \log(600) QT / (\log RR)$
8. Kawataki: $QTc = QT / RR^{0,25}$
9. Mayeda $QTc = QT / RR^{0,604}$
10. Larsen y Skulason: $QTc = QT + 0,125 (1 - RR)$
11. Schlamowitz $QTc = QT + 0,205 (1 - RR)$
12. Wohlfart: $QTc = QT + 1,23 (FC - 60)$; FC = frecuencia cardíaca
13. Boudolas: $QTc = QT + 2,0 (FC - 60)$
14. Sagie: $QTc = QT + 0,154 (1 - RR)$ (37)
15. Malik $QTc = QT / RR^{0,371}$ (43)
16. Lecocq: $QTc = QT / RR^{0,314}$

Se consideran las mejores opciones para esta medición las fórmulas de Framingham y Fridericia, la primera por su fuerza estadística y la segunda porque ha demostrado su utilidad en poblaciones latinoamericanas y en relación con alteraciones asociadas a drogas. Es ideal adoptar siempre para cada institución una forma de medición.

Para el uso de drogas como la cloroquina, en pacientes con riesgo de prolongación del QT, Lanza propuso las siguientes pautas.³⁶

1. Pacientes con por lo menos 1 factor de riesgo: ECG basal pre tratamiento y repetirlo periódicamente durante el uso del medicamento.
2. No hay alternativa a la utilización del fármaco o de la combinación de fármacos: ECG basal sobre todo en aquellos con factores de riesgo adicionales, debe repetirse según las características de las drogas (vida media, estimación teórica de niveles sanguíneos estables).
3. Realizar ECG y seguimiento en tratamientos largos con drogas de riesgo.
4. Educar a los pacientes sobre:

- a. Los síntomas relacionados con las arritmias (palpitaciones, síntomas vagales, mareos o síncope) y que de suceder, deben buscar atención médica.
- b. La importancia de evitar situaciones clínicas que produzcan predisponentes como: alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia) asociadas por ejemplo a diarrea o uso de medicamentos.
- c. Informar a los portadores de síndrome de QT largo congénito o que han sufrido con anterioridad algún episodio de TdP los fármacos a evitar bien sean de prescripción, sin prescripción y la cautela con los productos naturales.

El uso de cloroquina / Hidroxicloroquina para este momento en pacientes con COVID – 19 es una prescripción individualizada y prácticamente experimental, donde medir los riesgos es una necesidad, y es decisión del paciente someterse a ella, la mejor opción en caso de implementar el tratamiento es el uso racional tal y como propone Giudicessi et al.,⁴³ la implementación de guías que minimicen riesgo es una necesidad y una motivación de esta publicación.

En ese orden de ideas, como ya se expuso anteriormente el conocimiento de la droga y sus RAM, los factores de riesgo y la implementación de estrategias para optimizar la medición de riesgo son la opción a utilizar. Cita Simpson et al.³⁵, el análisis de Tisdale³⁹ en cuanto a la posibilidad de identificar el riesgo de uso de drogas que prolongan el QT. Tisdale generó en su investigación un sistema de medición de riesgo representado en la siguiente escala:⁴⁰ **Tabla 3.**

En la interpretación se considera: bajo riesgo < 6 puntos, riesgo moderado entre 7 y 11 puntos y alto riesgo más de 11 puntos. Esto basado en los valores calculados de sensibilidad 67%, Especificidad 88%, Valor predictivo positivo 55% y negativo 88% para riesgo moderado y de sensibilidad: para alto riesgo se encontró sensibilidad del 74%, especificidad 77%, Valor predictivo positivo 79% y negativo de 76%. Los datos que obtuvieron significancia estadística fueron: la hipokalemia, QTc prolongado al ingreso, el infarto agudo del miocardio, uso concomitante con otra droga que

Tabla 3. Riesgo de complicaciones arritmogénicas según Tisdale

Factor de riesgo	Puntaje
Edad mayor a 68 años	1
Sexo femenino	1
Uso de diuréticos de asa	1
Potasio menor a 3,5 meq/lit	2
QTc mayor 450 ms al ingreso	2
Infarto del miocardio	2
Uso concomitante de por lo menos 2 drogas adicionales que prolonguen el QT	3
Sepsis	3
Insuficiencia cardíaca	3
Uso de una droga que prolongue el QTc	
Puntaje máximo	21

prolongue el QT y la insuficiencia cardíaca.³⁹

En base a estos hallazgos, Simpson propone las siguientes estrategias³⁵ sobre todo en casos de iniciar protocolos de tratamiento e investigación, que deben incluir el consentimiento informado y las siguientes pautas de prescripción, muchas de estas coinciden con la proposición de Lanza³⁶ previamente citadas, pero con variables adicionales, por lo que se citan textualmente:

Elementos de protocolo sugeridos para el monitoreo de la investigación clínica

- **Preinscripción**

1. Suspender y evitar todos los demás agentes prolongadores QT no críticos.
2. Evaluar el ECG basal y la función renal, la función hepática, el potasio sérico y el magnesio sérico.
3. Cuando sea posible, solicitar a un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado que mida el QTc y busque el aporte del fármaco en caso de insuficiencia renal o hepática aguda
4. Evaluar el riesgo basal de prolongación del intervalo QT utilizando la puntuación de riesgo de Tisdale.

- **Inscripción en el protocolo**

1. Definir los criterios de exclusión en base al riesgo de sufrir arritmias, se pueden clasificar en absolutas o relativas, particularmente para el uso combinado de hidroxiquina-azitromicina la investigación clínica:
 - a. Síndrome congénito de QT largo conocido
 - b. Para pacientes hospitalizados:
 - i. QTc basal > 500 mseg (o > 530-550 mseg si QRS > 120 mseg), o
 - ii. Riesgo de Tisdale ≥ 11 + incapacidad para monitorear con ECG en serie o telemetría.
 - c. Para pacientes ambulatorios:
 - i. QTc basal > 480 mseg (o > 510-530 mseg si QRS > 120 mseg), o
 - ii. Riesgo de Tisdale ≥ 11
2. Seguimiento continuo, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.
3. Controlar y optimizar potasio y magnesio
 - a. Monitorizar el uso de medicamentos que alteran los electrolitos, como los diuréticos de asa y tiazídicos.
4. Prescribir un plan de telemetría cardíaca continua y / o ECG con énfasis en la monitorización de QTc, cuando sea posible.
5. Suspender la terapia para la taquicardia ventricular polimórfica observada o el síncope con preocupación por la etiología arrítmica.
 - a. Plantear una estrategia de reducción de dosis para los que experimentan prolongación del intervalo QT con la terapia (QTc > 500 ms con QRS normal; > 530-550 ms si QRS > 120 ms; o aumento de QTc > 30-60 ms después del inicio del tratamiento).

- **Monitoreo sugerido para uso clínico en pacientes hospitalizados**

Es particularmente importante señalar según Simpson,³⁵ que el seguimiento del QTc en esta situación clínica no es para identificar a los pacientes que no son candidatos para la terapia, sino identificar a aquellos que tienen un mayor riesgo de TdP para que se puedan implementar contramedidas agresivas. Para ello se sugiere:

Línea de base

1. Suspender y evite todos los demás agentes prolongadores QT no críticos.
2. Evaluar un ECG basal, función renal, función hepática, potasio sérico y magnesio sérico.
3. Cuando sea posible, haga que un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado mida QTc.
4. Evite el inicio ambulatorio en el contexto de insuficiencia renal o hepática aguda.
5. Contraindicaciones relativas (sujetas a modificación en función de los beneficios potenciales de la terapia)
 - a. Antecedentes de síndrome de QT largo, o
 - b. QTc basal > 480 mseg o >

El paciente ambulatorio debería quedar con un control cercano bien sea por redes sociales o contacto telefónico.

Desde el punto de vista terapéutica el Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela, para el 6 de abril propuso las siguientes pautas terapéuticas:40. **Tabla 4.**

Para el 6 de abril de 2020 se sumó la indicación de esteroides la cual se resume textualmente: “Según evolución clínica para prevenir complicaciones de la fase inflamatoria: a) Paciente con SDRA y neumonía + SpO₂ < 93%: Metilprednisolona: 0,5 a 1mg/Kg cada 12 horas 3-6 días, b) Control de glicemia, tratar de mantener el paciente euglicémico la mayor parte del tiempo posible, c) Precaución en pacientes: hipertensos, obesos y diabéticos”.

En la gran mayoría se contempla el uso de cloroquina como una opción. Es claro que será una de las drogas mas fáciles de adquirir.

En la prevención farmacológica del COVID 19 no se encontró pauta definida. Ha sido planteada en algunas investigaciones y pautas gubernamentales que se resumen:

1. En India,⁴¹ se autorizó el uso preventivo en la población de alto riesgo. Estos han sido definidos como trabajadores de salud al cuidado de pacientes sospechosos o confir-

Tabla 4. Esquema terapéutico específico para tratamiento de paciente adulto con COVID-19

Clasificación clínica	Tratamiento en adulto	Lugar de atención
Paciente confirmado SIN Insuficiencia Respiratoria (IR) menor de 60 años y SIN comorbilidad	<p>Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días 	Aislamiento en el hogar
Paciente confirmado SIN (IR) menor de 60 años con comorbilidades	<p>Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral)(3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tabletas cada 12 horas por 10 a 14 días <p>ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días <p>Nota: En pacientes con enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal, monitorear efectos adversos asociados a Cloroquina.</p>	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado SIN (IR) mayores de 60 años con o sin comorbilidad	<p>Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tabletas cada 12 horas por 10 a 14 días <p>ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral) (3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días <p>Nota: En pacientes con enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal, monitorear efectos adversos asociados a Cloroquina.</p>	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve sin comorbilidades	<p>Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días 	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve con comorbilidades (Tratamiento combinado)	<p>Lopinavir/Ritonavir 200/50 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cápsulas cada 12 horas por 10 a 14 días <p>Interferón Alfa 2b (subcutáneo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100.000 a 200.000 UI x kg cada 48 horas por 10 a 14 días 	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Primera opción) (Tratamiento combinado)	<p>Lopinavir/Ritonavir 200/50 mgrs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cápsulas cada 12 horas por 10 a 14 días <p>Interferón Alfa 2b (subcutáneo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200.000 a 400.000 UI x kg, cada 48 horas por 10 a 14 días. <p>Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días <p>Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico</p>	Ingreso UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Segunda opción) (Tratamiento combinado)	<p>Ribavirina (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 800 mgs a 1.200 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días <p>ó Remdesivir (endovenoso):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 1: 200 mgs, dosis de carga • Día 2 a 10: 100 mgs, dosis diaria <p>Interferón Alfa 2b (subcutáneo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200.000 a 400.000 UI x kg, cada 48 horas por 10 a 14 días. <p>Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)(4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días <p>Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico</p>	Ingreso UTI

CLOROQUINA Y COVID-19

Tabla 5. Esquema terapéutico específico para tratamiento de niños con COVID-19

Clasificación clínica	Tratamiento en niño	Lugar de atención
Paciente confirmado SIN Insuficiencia Respiratoria (IR)	Sintomático	Aislamiento en el hogar
Paciente confirmado SIN (IR) con comorbilidades	Sintomático	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve sin comorbilidades ²	<p>Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> · menos de 25 kgs: 6,5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días · 25 a 50 kgs: 10 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días <p>ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 2,5-5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días 	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve con comorbilidades (Tratamiento combinado)	<p>Lopinavir/Ritonavir 80/20 mgrs (suspensión oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 7-15 Kg: <ul style="list-style-type: none"> o Día 1: 12 mgs x kg, dosis de carga o Día 2 a 10: 12 mgs x kg/día en 2 dosis · 15-50 Kg: <ul style="list-style-type: none"> o Día 1: 10 mgs x kg, dosis de carga o Día 2 a 10: 10 mgs por kg/día en 2 dosis <p>Interferón Alfa 2b (subcutáneo):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 3,5-6 millones UI por m2sc(4) cada 48 horas por 10-14 días <p>Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico</p>	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Primera opción) (Tratamiento combinado)	<p>Lopinavir/Ritonavir 80/20 mgrs (suspensión oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 7-15 Kg: <ul style="list-style-type: none"> o Día 1: 12 mgs x kg, dosis de carga o Día 2 a 10: 12 mgs x kg/día en 2 dosis · 15-40 Kg: <ul style="list-style-type: none"> o Día 1: 10 mgs x kg, dosis de carga o Día 2 a 10: 10 mgs por kg/día en 2 dosis <p>Interferón Alfa 2b (subcutáneo):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 3,5-6 millones UI por m2sc(4) cada 48 horas por 10 a 14 días <p>Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral)(3):</p> <ul style="list-style-type: none"> · menos de 25 kgs: 6,5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días · 25 a 50 kgs: 10 mgs x kg/día en 2 dosis de 10 a 14 días <p>ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 2,5-5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días <p>Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico</p>	Ingreso UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Segunda opción) (Tratamiento combinado)	<p>Ribavirina (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> · menos de 40 kg: 15 a 25 mgs x kg/día en dos dosis por 10 a 14 días <p>ó Remdesivir (endovenoso):</p> <ul style="list-style-type: none"> · menos 50 kg: 	Ingreso UTI

mados con COVID – 19, personas asintomáticas que están en casa con casos confirmados. Aclaran además, que esta pauta no debe ser tomada con ligereza y no debe generar una sensación de falsa seguridad, por lo que deben mantener todas las medi-

das de protección personal. También plantean que debe monitorearse a todo el que la recibe y denunciar inmediatamente a quien presente síntomas, los contactos de alto riesgo deben mantenerse en cuarentena domiciliaria y solo debe ser administrada

por indicación médica. La presencia de síntomas diferentes a los clásicos de COVID 19, deben ser atendidos inmediatamente para una adecuada interpretación. Esta recomendación va acompañada de un protocolo de toma de control de toda persona a quien se le indique lo que permitirá evaluar su eficiencia y/o daño.

2. En Turquía,⁴² se plantea la dosis única como medida preventiva. Para ello se basan en que datos de la FDA demuestran que con dosis de 200 mg pueden obtenerse niveles de la droga en pulmón y en el efecto sinérgico entre la cloroquina y el remdesivir recientemente descrito.⁴³ Esta opción podría ser útil en la prevención mientras se optimiza la vacuna.
3. El gobierno venezolano propone dos tipos de pauta:
 - a. Personas sanas (sin comorbilidad) en contacto directo con pacientes confirmados
 - b. Personal de salud sano que ha estado en contacto directo con pacientes confirmados con COVID-19 y no utilizó la debida protección.

Cabe señalar que dada la situación son proposiciones empíricas y es cuestionable no incluir al personal que tuvo equipos de prevención personal, pues esas medidas no son 100% seguras, lo que es demostrado por la alta frecuencia en los países en donde se ha desarrollado la pandemia que ha llegado a un porcentaje importante enfermos en el personal de salud. Los primeros reportes de China revelaron una frecuencia de 3,8% de infectados, eso equivale a 1716 personas de un total de 44672, específicamente en Wuhan los enfermos del personal de salud fueron 1080 de 1716 trabajadores, el 14.8% se clasificaron como severos o críticos (247 de 1668) con 5 muertes.⁴⁴

Además, hay varias preguntas sin respuesta en cuanto al personal de salud: ¿son portadores asintomáticos?, ¿realizan sus funciones durante el inicio de la enfermedad?, ¿son parte de la solución o de la enfermedad?, esta última pregunta se plantea en un artículo de New England Journal of Medicine, donde analizan los cuidados críticos

para no llevar la enfermedad a casa.⁴⁴ Un diario europeo generó una afirmación muy real que es: “trabajar hasta enfermar”, pero a la luz de las dos preguntas, puede hacerse mucho daño si no hay una respuesta adecuada.

Las pautas en cuanto a profilaxis del MPPS

Tabla 6. Profilaxis para personas sanas (sin comorbilidad) en contacto directo con pacientes confirmados con COVID-19⁴⁰.

Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral):	
• 10 a 25 kg: 75 mgs dosis diaria por 10 días	Aislamiento en el hogar
• 25 a 50 kg: 150 mgs dosis diaria por 10 días	
• más de 50 kg: 300 mgs dosis diaria por 10 días	

Tabla 7. Conducta para personal de salud sano que ha estado en contacto directo con pacientes confirmados con COVID-19 y no utilizó la debida protección

- Usar la protección personal debida.
- Tomar tratamiento profiláctico
- Al primer síntoma sospechoso de COVID-19, realizar diagnóstico y aislamiento en hogar hasta tener el resultado de laboratorio

son:⁴⁰ **Tablas 6 y 7.**

Analizando la opción de profilaxis medicamentosa con cloroquina / Hidroxicloroquina, algunos datos son importantes, si la droga:

- Permanece en los tejidos, particularmente en el pulmón hasta más de 30 días.
- Posee efecto antiviral e inmunomodulador.
- Se conocen sus efectos colaterales y son factibles de monitorear.
- Existe evidencia de que puede ser eficiente en el tratamiento de COVID-19.

Es necesario pensar en su uso para optimizar la prevención, particularmente en nuestro país. Debe ser una decisión organizada, documentada, cumpliendo pautas claras y ejecutables. Esto podría generar una data local del uso de esta opción terapéu-

tica y realizar los ajustes según la realidad nacional.

A pesar de que el tipo de investigación ideal para una droga es vs placebo, en las actuales circunstancias cumplir a cabalidad esta pauta podría condenar a una muerte segura a personas que reciben placebo, sobre todo del personal de salud cuya exposición es repetida y persistente, y vale la pena entonces plantearse estudios de menor rigor en el diseño para poder cumplir con el principio ético de beneficencia y no maleficencia. Los datos que obtengan al inicio de estas futuras investigaciones, permitirán diseñar pautas mejores y más eficientes.

Los protocolos deben ser estrictos. En cuanto a la retinopatía por cloroquina (de depósito)^{30,31}, están documentados desde hace mucho tiempo,⁴⁶ sería ideal la evaluación de la retina antes de la prescripción; sin embargo, existen limitaciones importantes tales como: es operador dependiente, los médicos que atiendan a estos pacientes probablemente no cuenten con la experiencia suficiente para concluir la condición de la retina, el acercamiento al paciente aumenta el riesgo del médico de sufrir la enfermedad, sumado a que la administración sería de forma aguda, minimiza el depósito retiniano de la droga. En su defecto debe implementarse un interrogatorio ajustado con la historia oftalmológica del paciente para considerar la pertinencia de la prescripción y un seguimiento de la condición en que queda la retina.

La lectura crítica de todo documento es muy necesaria debido a que hay muchas informaciones por los medios sociales y los trabajos liberados sin la revisión suficiente por las revistas arbitradas que no garantizan la calidad de la investigación. Hay que hacer uso de la metodología de lectura crítica de la literatura médica, de la consulta con expertos y sobre todo del sentido común.⁷

En conclusión, la información existente sobre esta enfermedad en el momento de la elaboración de este artículo está en evolución. Los médicos deben mantenerse atentos, y usar los medios de seguridad ideales, proponer nuevas estrategias ejecutables y seguras, pero sobre todo, escribir sobre la experiencia que vivimos para no repetir un epi-

sodio similar en el futuro.

Referencias

1. OMS. COVID-19 and HIV Latest WHO updates and guidance Update 3 April. Consultado en abril 2020 2020 file:///D:/Datos/tnavas/Downloads/COVID-19andHIV_MegDohertyR%20(1).pdf
1. McCreary, Erin & Pogue, Jason. (2020). COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infectious Diseases. 10.1093/ofid/ofaa105. Consultado marzo 2020 en https://www.researchgate.net/publication/340112797_COVID-19_Treatment_A_Review_of_Early_and_Emerging_Options/citation/download
2. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
3. 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. doi:10.5582/bst.2020.01047
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282
5. Shankar-Hari M, Calfee CS. Lack of Clinical Benefit of Interferon β -1a Among Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: Time to Overhaul Drug Trials in ARDS? [published online ahead of print, 2020 Feb 17]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2019.22524. doi:10.1001/jama.2019.22524
6. Chen H, Zhang Z, Wang L, Huang Z, Gong F, Li F, et al. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naive and Experienced COVID-19 Patients doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20034041>, consultado en amrzo 2020 en <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20034041v1>
7. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2):e00221-18. Published 2018 Mar 6. doi:10.1128/mBio.00221-18
8. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med*. 2020; NEJMe2005477. doi:10.1056/NEJMe2005477
9. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. *Antiviral Res*. 2006;71(2-3):397–403. doi:10.1016/j.antiviral.2006.05.019
10. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. Published 2020 Jan 10. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
11. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res*. 2016;96:219–243. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.006
12. PAHO. Interim laboratory biosafety guidelines for the handling and transport of samples associated with the novel coronavirus 2019 (2019-nCoV)1. file:///D:/Datos/tnavas/Downloads/ncov-bioseguridad-en.pdf
13. PAHO. Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud (recomendaciones interinas, 2/6/2020) file:///D:/Datos/tnavas/Downloads/requirements-%20PPE-coronavirus-2020-02-07-spa.pdf
14. Rojas-Serrano J, Perez-Padilla R, Jurado-Camacho F, Thirion-

- Romero I, Rodríguez-Llamazares S, Hernández Cárdenas C, ET AL., ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04318015. History of Changes Hydroxychloroquine Chemoprophylaxis in Healthcare Personnel in Contact With COVID-19 Patients (PHYDRA Trial) (PHYDRA)<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04326725>
15. Kirk-Bayley J, Challacombe S, Sunkaraneni S, Combes J. The use of Povidone Iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic. Draft version, awaiting journal acceptance and full peer review. consultada en marzo 2020 en https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3563092
 16. Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. *Dermatology*. 2002;204 Suppl 1:37–41. doi:10.1159/000057723
 17. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4;105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]
 18. Devaux CA, Rolain JM, 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 11;105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. [Epub ahead of print]
 19. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einaev S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *J Crit Care*. 2020;S0883-9441(20)30390-7. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
 20. 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. doi:10.5582/bst.2020.01047
 21. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012
 22. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res*. 2020;9:72. Published 2020 Jan 31. doi:10.12688/f1000research.22211.2
 23. Song P, Karako T. COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. *Biosci Trends*. 2020;14(1):1–2. doi:10.5582/bst.2020.01056.
 24. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):124–127. doi:10.7861/clinmed.2019-coron.
 25. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care*. 2020;24(1):91. Published 2020 Mar 16. doi:10.1186/s13054-020-2818-6
 26. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig*. 2018;38(8):653–671. doi:10.1007/s40261-018-0656-y
 27. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722–727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5
 28. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viol J*. 2005;2:69. Published 2005 Aug 22. doi:10.1186/1743-422X-2-69
 29. Klinger G, Morad Y, Westall CA, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet*. 2001;358(9284):813–814. doi:10.1016/S0140-6736(01)06004-4
 30. Sabio J, Jiménez A. Antipalúdicos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. *Med Integral* 2003;41(1):34-43 consultada en marzo 2020 en <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13044040>
 31. ClinicalTrials.gov. Protocolos en inscritos segunda semana abril 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Corona+Virus+Infection&term=chloroquine&cntry=&state=&city=&dist=>
 32. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. FICHA TÉCNICA: RESOCHÍN 155 mg. Consultado el 27 de marzo de 2020 en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/FichaTecnica_15797.html.pdf
 33. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Heart Rhythm*. 2020;S1547-5271(20)30285-X. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.024
 34. Simpson T, Kovacs R, Stecker E. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine - Azithromycin Treatment For COVID-19. *Cardiology Magazine*. Mar 29, 2020. Consultada en marzo 2020 en <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
 35. Lanza Tarricone G. Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas. *Gac Méd Caracas*. 2008 [citado 2020 Mar 27];116(3): 224-234. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622008000300006
 36. Giudicessi J, Noseworthy P, Friedman P, Ackerman M. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020(95).Journal pre Proof. Consultada en abril 2020 en https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0004/996745/MCP_Possible-COVID-19-Pharmacotherapies.pdf
 37. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients [published correction appears in *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):e57]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479–487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.00015
 38. American College of Cardiology. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 -. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
 39. Ministerio del poder Popular para la Salud. COVID 19: Esquema Terapéutico Específico para Tratamiento de Paciente Con Covid-19 y Contactos. Actualizado al 06 de abril de 2020. Consultado abril 6 del 2020. <http://www.mpps.gob.ve/index.php/sistemas/descargas>
 40. National Task Force COVID – 19. India. Advisory on the use of Hydroxychloroquinas prophylaxis for SARS CoV2 infection. <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf>
 41. Tansan S. A possible role for single dose hydroxychloroquine for prevention of lethal coronavirus infection. Tansan Clinic. Consultada en abril 2020, <https://tansan.com.tr/a-possible-role-for-single-dose-hydroxychloroquine-for-prevention-of-lethal-coronavirus-infection/>
 42. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
 43. 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 [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
 44. Rose C. Am I Part of the Cure or Am I Part of the Disease? Keeping Coronavirus Out When a Doctor Comes Home [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMp2004768. doi:10.1056/NEJMp2004768
 45. Bums B. Delayed Onset of Chloroquine Retinopathy. *N Engl J Med* 1966; 275:693-696 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM196609292751303>