Informe Técnico-Científico

USO DE PROFILAXIS CONTRA COVID-19:

Revisión de la Evidencia

Abril de 2020

Elaborado por:
Catalina Orozco González
MSc Epidemiología
Analista Gestión del Conocimiento
Revisado por:
Natalia Duque Zapata
MSc Epidemiología
Coordinadora Gestión del Conocimiento

Medicarte
gestión farmacoterapéutica avanzada

TABLA DE CONTENIDO

Introducción 3
Objetivo 5
Metodología 5
Revisión Evidencia 6
Agentes Antivirales 6
Cloroquina (CLQ) / Hidroxicloroquina (HCLQ) 7
Conclusiones 12
Recomendaciones 12
Referencias Bibliográficas 14

Introducción

Desde la aparición del nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2/COVID-19) y su rápida propagación, el mundo se enfrenta a la demanda de desarrollar medidas urgentes que sean efectivas para proteger a la población con alto riesgo de transmisión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) mantiene su ritmo acelerado en la investigación para el diagnóstico, vacunas y estrategias terapéuticas para el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (1).

En el boletín de prensa del 06/04/2020, El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, con el aval de Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), precisa que, tras encontrar evidencia científica, se considera el uso de la cloroquina e hidroxicloroquina ante la posibilidad de que el personal médico considere su uso para el tratamiento de la COVID-19. "El Ministerio constantemente está atento a cualquier avance y cualquier tratamiento o innovación. Dentro de estos ha encontrado algunos estudios clínicos que dicen que el uso de la hidroxicloroquina y cloroquina, pueden ayudar en el tratamiento de la enfermedad de coronavirus", dijo el viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios, Luis Alexander Moscoso respecto a estos dos fármacos, precisando que se consultó con las sociedades científicas, en donde se encontró que, si bien el nivel de evidencia es bajo, sí hay una recomendación para su uso.

De esta manera el Minsalud deja abierta la posibilidad que los profesionales de la salud en hospitales y clínicas tengan en cuenta estos medicamentos como una posibilidad para el tratamiento de la COVID-19, y para ello se permite realizar las siguientes claridades:

1. La evidencia para el uso de los medicamentos no es lo suficientemente fuerte, pero es algo esperado en el marco de una contingencia por lo cual, si el médico tratante considera su uso, se debe llegar a consenso al interior de la institución tratante y armonizarse con las recomendaciones de sociedades científicas nacionales.

2. La Resolución 3512 de 2019, que describe los servicios y tecnologías en salud financiados con recursos de la UPC, incluye en su sección B a la cloroquina (difosfato o sulfato) código ATC P01BA01 medicamento de uso en salud pública en sus indicaciones autorizadas actualmente y que es suministrado por el Ministerio de Salud y Protección Social, según las normas técnicas y guías de atención para las enfermedades de interés en salud pública. La hidroxicloroquina no se encuentra descrita en el anexo 1 de dicha Resolución. Por lo anterior en el marco de la emergencia sanitaria y la fase de mitigación se deberá prescribir por la herramienta tecnológica MIPRES (vía recobro).
3. Recientemente se ha utilizado la hidroxicloroquina en combinación con azitromicina en COVID-19 (estudio de Gautret et al (2,3)), pero solo se evaluó negativización de la presencia viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y no la respuesta clínica. En el estudio citado, pudieron mostrarse los beneficios comentados, sin embargo, la asociación hidroxicloroquina/azitromicina puede prolongar el QT y dicho riesgo no se ha evaluado concretamente. La azitromicina es un antibiótico que tiene otras indicaciones y no se recomienda su uso en este caso.
4. Los estudios de cloroquina se han realizado in vitro y hay información escasa en humanos.
5. ***La prescripción de medicamentos para Covid-19 debe realizarse bajo indicaciones médicas muy precisas y no debe usarse en profilaxis. Sin embargo, existen estudios de Investigación en curso para establecer su rol de profilaxis en los trabajadores de la salud*** (4)***.***
6. Se deben evaluar los efectos adversos de la cloroquina, principalmente la prolongación del QT y la hipotensión secundaria (generalmente más severos que los producidos por Hidroxicloroquina).

Existe evidencia creciente que recomienda el uso de cloroquina e hidroxicloroquina como profilaxis en algunas poblaciones expuestas de riesgo como profesionales de salud que será el objeto de esta revisión, con base en estos protocolos propuestos:

Profilaxis pre-exposición: Indicación: Personal de la salud, asintomático, que trabaja en áreas de atención de una alta carga de casos sospechosos o confirmados de COVID-19, o con alto riesgo de una exposición inadvertida.

- ✓ 1° opción: HCLQ 400 mg cada 12 horas el primer día y luego 400 mg cada semana vía oral hasta finalizar la exposición
- ✓ 2° opción: CLQ 250 mg cada 12 horas vía oral por máximo 3 meses

Profilaxis post-exposición: Indicación: Personal de la salud, asintomático, que ha tenido un contacto estrecho con un caso sospechoso o confirmado de COVID-19.

- ✓ 1° opción: HCLQ 200 mg cada 12 horas vía oral por 5 días
- ✓ 2° opción: CLQ 500 mg cada 12 horas vía oral por 5 días

Objetivo

Revisar la evidencia científica disponible con respecto a las estrategias profilácticas contra el SARS-CoV-2/COVID-19.

Metodología

Se realizó una revisión descriptiva de la literatura relacionada con las estrategias profilácticas contra el SARS-CoV-2/COVID-19 en la base de datos electrónica PubMed y de literatura gris en Google. Los términos MeSH utilizados en PubMed fueron: Emerging[Title] AND prophylaxis[Title] AND strategies[Title] AND against[Title] AND COVID-19[Title]; optimized[All Fields] AND dosing[All Fields] AND design[All Fields] AND ("hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "hydroxychloroquine"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "sars cov 2"[All Fields]). Se establecieron como límites de búsqueda artículos en los últimos 5 años, en idioma español e inglés.

Revisión Evidencia

Así como el COVID-19 se extiende, se aumentan los esfuerzos para reducir la transmisión no sólo con intervenciones públicas sino también en el aislamiento de casos, rastreo de contacto y más recientemente estrategias de protección específica. Las estrategias para la prevención de la transmisión e infección de este virus se dividen en dos grandes grupos (1,5):

1. Intervenciones de prevención no farmacológicas (que podrían reducir la demanda máxima de atención médica en 2/3 y las muertes a la mitad):
    a) Aislamiento en casa
    b) Cuarentena voluntaria
    c) Distanciamiento social de toda la población, especialmente los adultos mayores
    d) Cierre temporal de escuelas, universidades y sitios de trabajo (6)
2. Protección específica a través de quimio o inmunoprofilaxis que incluye:
    a) Agentes antivirales
    b) Cloroquina (CLQ) / Hidroxicloroquina (HCLQ)
    c) Vacunación (1)

A medida que la pandemia se ha desatado en todo el mundo, la carrera para prevenir y tratar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ha llevado a la utilización de algunos medicamentos de forma “off-label” como el caso de la hidroxicloroquina y Lopinavir/ Ritonavir, para el tratamiento y más recientemente como profilaxis, estos fármacos, dentro de sus principales efectos adversos tienen potencial de una prolongación del intervalo QT no deseada, y un riesgo de muerte súbita cardíaca inducida por fármacos, lo que supone que su uso que debe monitorearse y tener ciertas precauciones y consideraciones previas (7).

Agentes Antivirales.

Actualmente el oseltamivir se está investigando como una opción de tratamiento (NCT04303299) pero no específicamente para la profilaxis contra SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, debido a sus propiedades de profilaxis contra el virus de la influenza, podría tener un papel en la quimioprofilaxis contra SARS-CoV-

2/COVID-19. Se están llevando a cabo múltiples ensayos clínicos para evaluar el potencial profiláctico y de tratamiento de otros antivirales como Lopinavir/ Ritonavir y Darunavir/ Cobicistat, pero aún no existe ningún tipo de recomendación frente al uso de antivirales como profilaxis contra SARS-CoV-2/COVID-19 (1,8–10).

Andrea Torneri y colaboradores (11), evaluaron mediante un modelo de transmisión viral basado en la simulación, la eficacia de diferentes medidas de intervención para el control de COVID-19. Para los individuos que fueron identificados a través del rastreo de contactos, se identificaron dos procedimientos: monitoreo a los individuos para detectar el inicio de los síntomas y su seguimiento y evaluación. Además, investigaron el efecto de un potente compuesto antiviral, el remdesivir, en el proceso de rastreo de contactos. Dentro de los principales hallazgos encontrados, evidenciaron que el uso de un antiviral, combinado con rastreo de contactos, la cuarentena y el aislamiento, producía una disminución significativa del tamaño final del pico de incidencia máxima y aumenta la probabilidad de que el brote se desvanezca (11,12).

Cloroquina (CLQ) e Hidroxicloroquina (HCLQ).

La cloroquina es un agente antimalárico usado por más de 70 años, de fácil acceso, con propiedades comprobadas de quimioprofilaxis en malaria. Se sabe que el SARS-CoV-2/COVID-19 se une a las células humanas a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Los estudios in vitro han demostrado que el proceso de glicosilación del receptor ACE2 se ve afectado, lo que hace que las células Vero pretratadas (in vitro) con cloroquina sean refractarias a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que puede ser el mecanismo a través del cual incluso las células humanas pueden volverse refractarias a esta infección. También se ha visto que el tratamiento con cloroquina previene la propagación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el período posterior a la infección (1,7,13,14).

La HLCQ tiene el mismo mecanismo de acción, pero un mejor perfil de seguridad que la CLQ, lo que la hace preferible por encima de la CLQ. Tanto la CLQ como la HCLQ han mostrado efecto inmunomoduladores y pueden suprimir el aumento de

los factores inmunes, que pueden tener un rol reduciendo la severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (15).

El primer estudio en humanos para el uso de cloroquina contra SARS-CoV-2/COVID-19 fue conducido por investigadores chinos, se evaluaron más de 100 pacientes encontrando superioridad de la CLQ en la reducción de la duración de los síntomas, exacerbación de neumonía, mejoría radiológica que condujo a la seroconversión negativa del virus; estos hallazgos hicieron que su uso se recomendara en la guía para prevención diagnóstico y tratamiento de neumonía causada por COVID-19 publicada por la comisión Nacional de salud de la república de China (13,16,17).

Datos preliminares de algunos ensayos clínicos en China han demostrado que la cloroquina podría reducir la duración de la estancia hospitalaria y mejorar la evolución de la neumonía por COVID-19, lo que ha llevado a recomendar la administración de 500 mg de cloroquina dos veces al día en pacientes con formas leves, moderadas y severas de neumonía por COVID-19. La dosis óptima para el SARS-CoV-2 aún es motivo de controversia y estudio; la actividad de la hidroxicloroquina en los virus es probablemente la misma que la de la cloroquina, por tener el mismo mecanismo de acción, pero con un mejor perfil de seguridad, convirtiendo la HCLQ en la primera opción en el tratamiento de SARS-CoV-2. Para el tratamiento puede ser necesario administrar una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento (14,18).

En Francia, se realizó un ensayo clínico que reportó beneficio del uso de HCLQ + azitromicina versus solo HCLQ y no recibir tratamiento, reportando negativización virológica al sexto día de tratamiento en el 70% de los pacientes a los que se les administró sólo HCLQ y en el 100% de los pacientes de la combinación HCLQ + azitromicina y en el 12,5% del grupo control (valor p=<0.001). La azitromicina se administra a pacientes que presentan neumonía bacteriana como complicación a la infección por Covid-19 (1–3,14,17,19).

La hidroxicloroquina ha mostrado actividad antiviral in vitro contra SARS-CoV-2. El modelo farmacológico basado en las concentraciones observadas de la HCLQ in

vitro sugiere que la profilaxis con hidroxicloroquina a dosis aprobadas para uso en humanos podría prevenir la infección por SARS-CoV-2 y mejorar la eliminación viral. Actualmente están en curso ensayos clínicos de tratamiento con HCLQ para la neumonía por COVID-19 en China (NCT04261517 y NCT04307693). El primer estudio (NCT04261517) mostró resultados preliminares positivos (aunque no concluyentes debido al pequeño tamaño de la muestra) en términos de manejo clínico, con datos que se espera se publiquen pronto (5,15,20).

Actualmente se están llevando a cabo 8 ensayos clínicos para estudiar el efecto profiláctico no solo de la CLQ e HCLQ (NCT04318444 - NCT04318015 - NCT04303507- NCT04308668) sino de otros antivirales como lopinavir/ritonavir (NCT04304053 - NCT04251871 - NCT04321174 - NCT04312243), además de 4 ensayos para probar vacunas (NCT04299724 - NCT04276896 - NCT04283461- ChiCTR20000 30906) (1).

En base los datos de ensayos in vitro, se ha planteado la hipótesis de que la HCLQ, más que la CLQ, puede tener eficacia terapéutica para prevenir la infección por SARS-CoV-2 al inhibir la entrada viral mediada por ACE2 (es decir, antes profilaxis de infección) y atenuar la tormenta de citoquinas post-viral observada en casos graves de COVID-19 a través de una multitud de mecanismos inmunomoduladores (es decir, tratamiento de infección activa / secuelas post-virales). Estos prometedores datos in vitro así como la evidencia anecdótica in vivo de beneficio terapéutico han llevado a muchas instituciones, incluida la Clínica Mayo a considerar el uso de HCLQ como una farmacoterapia de primera línea contra COVID-19 por el momento mientras se tienen datos más concluyentes de los ensayos clínicos que están en curso (7).

La actual emergencia por el COVID-19 hace urgente el desarrollo de potenciales estrategias para proteger a las personas con alto riesgo de infección, en especial los contactos cercanos y personal de la salud, entre otros; estrategia que se basa en la evidencia creciente que hay sobre la terapia antiviral y las altas estimaciones de contagio por SARS-CoV-2 en los hogares (~ 15%) y entre los contactos cercanos (~ 10%). La profilaxis previa a la exposición y la profilaxis posterior a la exposición

(PEP) con medicamentos antimicrobianos son eficaces para prevenir enfermedades antes de una posible exposición o después de una exposición documentada a una variedad de patógenos microbianos (como rifampicina para infecciones meningocócicas, o el caso de oseltamivir en influenza), y para reducir el riesgo de propagación secundaria de la infección. Según las experiencias con PEP para otras infecciones, algunos autores recomiendan comenzar la PEP lo antes posible después de una posible exposición reciente al SARS-CoV-2 (5).

Con base en estos estudios, el Concejo Medico para la Investigación de India (ICMR) recomienda el uso de HCLQ como profilaxis, además de las otras medidas no farmacológicas en:

- ✓ Todos los trabajadores de la salud quienes participan en la atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19: HCLQ 400 mg dos veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana durante las próximas 7 semanas; para tomar con las comidas.
- ✓ Los contactos domésticos asintomáticos de casos confirmados por laboratorio se les puede recetar 400 mg dos veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana durante las próximas 3 semanas; para tomar con las comidas

En esta recomendación de la ICMR se reitera que la toma de estos medicamentos no debe tomarse como punto de seguridad en el manejo de la infección, y que priman la demás medidas de cuidado y equipo de protección personal para los profesionales de la salud (21).

Oriol Mitjà y colaboradores del departamento de infecciones del Hospital Universitario German Trias i Pujol en Barcelona recomiendan que los medicamentos antivirales administrados poco después del inicio de los síntomas pueden reducir la infecciosidad a otros al reducir la eliminación viral en las secreciones respiratorias de los pacientes (carga viral de SARS-CoV-2 en picos de esputo alrededor de 5 a 6 días después del inicio de los síntomas y dura hasta 14 días), y el tratamiento profiláctico dirigido de contactos podría reducir su riesgo de infectarse (5).

Actualmente, los centros para el control de enfermedades (CDC) carecen de orientación clínica sobre el uso, la dosificación o la duración de la hidroxicloroquina para la profilaxis o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorios. Ni la guía de práctica clínica del Hospital General de Massachusetts (22) ni la del Hospital Johns Hopkins (23) recomiendan la profilaxis previa o posterior a la exposición en personas con sospecha de exposición al SARS-CoV-2 (1).

Las personas que toman estos medicamentos deben tener monitoreo frecuente de parámetros hematológicos, electrolitos séricos, glucosa en sangre, funciones hepáticas y renales. Como se sabe que estos medicamentos causan la prolongación del QTc, el ECG de rutina es esencial antes de comenzar con estos medicamentos y tener estrategias de seguimiento y monitoreo de personas que usen estos fármacos, así como evitar la administración conjunta de otros medicamentos que se sabe que causan la prolongación del QTc (1,7).

Si bien, las medidas de higiene de manos y el distanciamiento físico continúan siendo los componentes centrales de los esfuerzos en la contención de la propagación del virus para lograr aplanar la curva de la pandemia, es indiscutible que esta sigue extendiéndose y causando la trágica muerte de miles de personas en todo el mundo sumado a las pérdidas económicas, los esfuerzos para encontrar estrategias terapéuticas efectivas y la vacuna no se detienen. El desarrollo de una vacuna contra el coronavirus está progresando a una velocidad sin precedentes, pero todavía faltan al menos 12-18 meses para su desarrollo. Por ahora, los esfuerzos y esperanza están puestos en los resultados prometedores que se han encontrado con el uso de CLQ e HCLQ para el tratamiento, que deben realizarse con adecuadas estrategias de monitoreo y seguimiento en su uso, así como una adecuada selección de pacientes y profesionales en quienes se extenderá su uso como profilaxis, además de contar con la aprobación de agencias de medicamentos como la Agencia de drogas y alimentos de Estados Unidos - FDA (7).

Una de las ventajas que supone el uso de CLQ e HCLQ es su bajo costo. Por lo tanto, su posible uso tanto en la profilaxis en personas expuestas al nuevo

coronavirus como tratamiento curativo probablemente ha sido la prioridad de investigación sobre todo en China. Si los datos clínicos confirman los resultados biológicos, la nueva enfermedad asociada al coronavirus se habrá convertido en una de las más simples y baratas de tratar y prevenir entre las enfermedades respiratorias infecciosas (14,18).

Conclusiones

Los esfuerzos para controlar la epidemia de COVID-19 requieren un enfoque multifactorial basado en la evidencia de todas las estrategias disponibles hasta hoy, primero la necesidad de limitar la transmisión de persona a persona, incluida la reducción de infecciones secundarias entre los contactos cercanos y los trabajadores de la salud, la prevención de eventos de amplificación de transmisión y la prevención de una mayor propagación internacional. En segundo lugar, existe la necesidad de identificar, aislar y brindar atención optimizada a los pacientes lo más pronto posible. En tercer lugar, se necesita identificar y reducir la transmisión desde la fuente o fuentes animales. Cuarto, se deben abordar las incertidumbres cruciales, como la gravedad clínica de la infección y el grado de transmisión, las opciones de tratamiento más eficaces, y acelerar el desarrollo de pruebas de diagnósticos, terapias efectivas, profilaxis y vacunas. Todas estrategias y la epidemiología relacionada, así como los riesgos asociados a COVID-19 deben informarse de forma clara y oportuna a todo el personal de salud, gobernantes y la población en general, todo esto con el fin de minimizar la disrupción social y el impacto económico a través de enfoques internacionales, colaborativos y multisectoriales que permitan implementar medidas de prevención y control de infecciones basadas en principios científicos sólidos (24).

Recomendaciones

Si bien existe evidencia principalmente anecdótica creciente sobre el uso de CLQ e HCLQ como profilaxis en profesionales de la salud y contactos cercanos de

pacientes con infección confirmada por COVID-19, aún la evidencia no es muy concluyente ni sólida. El uso de antivirales como profilaxis se ha usado principalmente en países como China, Italia, España y Estados Unidos en donde el número de casos de pacientes confirmados y muertes ha superado la capacidad de los sistemas de salud, se debe esperar resultados más concluyentes de los ensayos clínicos en curso para emitir un grado de recomendación respecto a su uso en el país.

La implementación del tratamiento antiviral como profilaxis debe tener varios requisitos como:

a) La adecuada selección de la población que la usará
b) Definir las estrategias de monitoreo y control por posibles reacciones adversas como prolongación de QTc que garanticen la seguridad del tratamiento.
c) Contar con una adecuada reserva de estos medicamentos, en donde se garantice la cobertura principalmente a los pacientes que los usan para el manejo y control de enfermedades para las cuales tienen indicación aprobada (malaria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc.)
d) Que el costo de la estrategia de profilaxis sea bajo y no sobrepase la capacidad del sistema
e) Y por último, se debe priorizar para garantizar la disponibilidad de los equipos de protección personal de acuerdo a las guías y recomendaciones nacionales e internacionales para la atención de los pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por parte de los profesionales de salud en el país (5).

Referencias Bibliográficas

1. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. Monaldi Arch Chest Dis. 2020;90(1):169–72.
2. Gautret P, Lagier J-C, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;(March):1–24.
3. Gautret P, Lagier J-C, Parola P. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020;8.
4. Invima IN de V de M y A. Comunicado de prensa 03/04/2020: El Invima informa que aún no se ha comprobado la efectividad de la cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19. 2020;
5. Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. Lancet Glob Heal. 2020;(20):2019–20.
6. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-gilani G. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID- 19 mortality and healthcare demand. Imp Coll COVID-19 Response Team. 2020;(March).
7. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clin Proc [Internet]. 2020;95:xx–xx. Available from: https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health Advance/journals/jmcp/jmcp_covid19.pdf
8. Cai Q, Yang M, Liu D. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering [Internet]. 2020;(xxxx). Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095809920300631
9. Cao B, Wang Y, Wen D. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–13.
10. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. Antimicrob Agents Chemother. 2020;1–18.
11. Torneri A, Libin PJK, Vanderlocht J. A prospect on the use of antiviral drugs to control local outbreaks of COVID-19. medRxiv. 2020;2020.03.19.20038182.
12. Wang M, Cao R, Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269–71.
13. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020;3–7.
14. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus

SARS-CoV-2. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(3):105923.

15. Yao X, Ye F, Zhang M. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020;2:1–25.
16. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72–3.
17. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020;105938.
18. Colson P, Rolain JM, Lagier JC. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020;105932.
19. Li H, Zhou Y, Zhang M. Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrob Agents Chemother. 2020;(March).
20. Tett S, Cutler D, Day R. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1989;27(6):771–9.
21. Research IC of M, India M of H anf FW. Advisory on the use of Hydroxychloroquin as prophylaxis for SARSCoV2 infection. 2020.
22. Hospital MG. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance V2. COVID-19 Treat Guid. 2020;1–12.
23. Hospital JHU and JH. JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19. COVID-19 Treat Guid Writ Gr. 2020;1–13.
24. Xiao Y, Torok ME. Taking the right measures to control COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;(20):30152–3.

Medicarte

gestión farmacoterapéutica avanzada

© Unidad Gestión del Conocimiento 2020