

Investigación

Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Hydroxychloroquine: myths and truths in the treatment of COVID-19

AUTORES

DRA. BETIANA NEBAI SALASSA

Instituto de Histología y Embriología de Mendoza "Dr. Burgos" (IHEM)-CONICET- UNCuyo. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Cuyo.

DR. CLAUDIO MARCELO FADER KAISER

Instituto de Histología y Embriología de Mendoza "Dr. Burgos" (IHEM)-CONICET- UNCuyo. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Cuyo.

RESUMEN

Cloroquina es una droga ampliamente utilizada para el tratamiento de diversas infecciones como el paludismo y enfermedades reumáticas inflamatorias. Previamente al brote de COVID-19 había sido reportada su actividad antiviral frente a diversas familias de virus y particularmente contra algunos coronavirus. Todos esos antecedentes colocaron a la cloroquina e Hidroxicloroquina como prometedoras drogas para el tratamiento de COVID-19. En este artículo revisamos los antecedentes mencionados y los últimos avances de los ensayos clínicos registrados por la Organización Mundial de la Salud.

ABSTRACT

Chloroquine is a drug used for the treatment of various infections such as malaria and inflammatory rheumatic diseases. Before the COVID-19 outbreak, chloroquine antiviral activity had been reported against various families of viruses and particularly some coronaviruses. Due to all of these antecedents, chloroquine and hydroxychloroquine were positioned as promising drugs for the treatment of COVID-19. In this article, we review the aforementioned background and the latest advances in clinical trials registered by the World Health Organization.

CORONAVIRUS Y COVID-19

La familia Coronaviridae fue descrita en 1968 basándose en la estructura característica del virión y las características de gemación que lo distinguen de otros virus de RNA (Holmes, 1999). Los coronavirus contienen una molécula de ARN de cadena positiva, de cadena única, que varía de 26 a 32 kb. Todos los coronavirus codifican 15 proteínas relacionadas con la replicación, 4 proteínas estructurales y entre 1 a 8 proteínas específicas de grupo o accesorias (Perlman and Netland, 2009).

Al día de la fecha se conocen 6 especies de la familia Coronaviridae que pueden causar enfermedad en humanos (Zhu et al., 2020), pero 3 especies de transmisión zoonótica han sido descritas como los agentes causales de neumonías que pueden llegar a ser mortales en humanos: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-1), coronavirus del Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) y SARS-CoV-2 (Zhou et al., 2020; Zhu et al., 2020). El último, causante de la pandemia de

COVID-19 fue aislado de pacientes con neumonía severa en la ciudad de Wuhan, ubicada en China central, y su genoma fue rápidamente secuenciado y puesto a disposición de la comunidad científica internacional (Zhou et al., 2020; Zhu et al., 2020). Posteriormente este virus fue designado por el Grupo de Estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus como SARS-CoV-2, y publicado en un artículo muy bien detallado (para más información leer Gorbalya et al., 2020).

Hidroxiclороquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

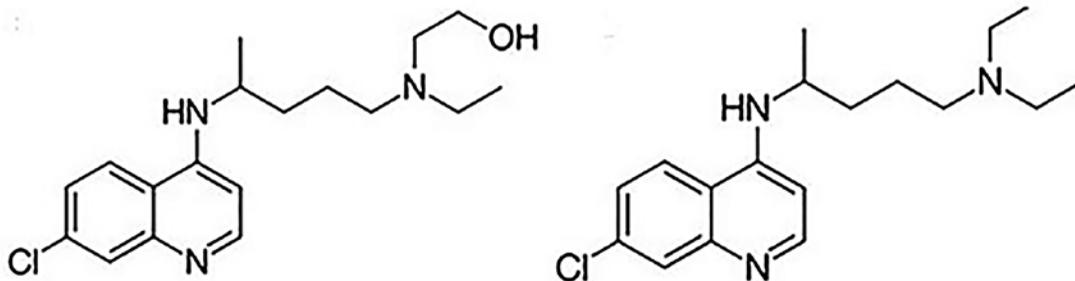


Figura 1: Estructura química de (a) hidroxiclороquina y (b) clороquina.

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 fue denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19 (proveniente de sus siglas en inglés Coronavirus disease 2019). Los síntomas de COVID-19 varían entre los individuos, desde una infección asintomática hasta una insuficiencia respiratoria grave (Yang et al., 2020b).

Los síntomas comunes de la enfermedad son fiebre, tos, fatiga, leve disnea, dolor de garganta, dolor de cabeza y conjuntivitis (Chen et al., 2020), lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias o gripe. Se reportó afectación gastrointestinal en un menor porcentaje de casos, con diarrea, náuseas y vómitos. El curso de la infección es leve o asintomático en aproximadamente 80 a 90% de los casos. Se agrava solo en alrededor del 10% de los casos, con disnea, hipoxemia y afectación radiológica extensa (> 50%) del parénquima pulmonar. Se reportó un desarrollo de condiciones críticas en alrededor del 5% de los pacientes, presentando insuficiencia respiratoria, neumonía, falla multiorgánica y, en los casos más graves, muerte, que casi siempre es causada por la progresión a dificultad respiratoria aguda y falla multiorgánica (Pascarella et al., 2020; Wu and McGoogan, 2020; Xu et al., 2020; Yang et al., 2020a).

Como sucede en general con las infecciones virales, los medicamentos usados para combatir la enfermedad COVID-19 se orientan en dos vías diferentes que

son: los que van dirigidos contra el ciclo de replicación viral y los que tienen como objetivo controlar los síntomas de la enfermedad. Uno de los posibles medicamentos de los que mucho se debatió tanto en ámbitos públicos como científicos fue la hidroxiclороquina, también mencionada como clороquina, aunque químicamente tienen diferencias en sus estructuras moleculares.

Mecanismo de acción de la clороquina

La clороquina es una amina acidotrópica de una quinina, la cual fue sintetizada en Alemania por Bayer en 1934 como un sustituto natural de quininas biológicas. Este compuesto se puede obtener de la corteza de los árboles de Cinchona, el cual es nativo de Perú (Winzeler, 2008; Parhizgar, 2017).

Durante décadas, la clороquina fue un fármaco de primera línea para el tratamiento y la profilaxis de la malaria y es uno de los medicamentos más recetados en todo el mundo (White et al., 2014). La clороquina y la hidroxiclороquina pertenecen a la misma familia molecular, en donde esta última se diferencia por la presencia de un hidroxilo al final de la cadena lateral: el sustituyente N-etilo está hidroxilado (figura 1). Sin embargo, las indicaciones clínicas y las dosis tóxicas de estos fármacos difieren ligeramente. Estudios previos demostraron que la hidroxiclороquina puede ser tan activa como la clороquina, contra el paludismo

producido por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum* y menos tóxico, pero ya se han reportado casos de resistencia a ambas drogas en algunos lugares.

(Figura 1)

Por otro lado, ha demostrado que la clороquina es un inhibidor de la endocitosis de nanopartículas de amplio espectro, reduciendo la acumulación de estas partículas sintéticas en fagocitos mononucleares de ratones. Otros estudios demostraron que el mecanismo de acción de la clороquina (y sus derivados) en este proceso, se debe a la reducción de la expresión de fosfatidilinositol, necesaria para el ensamblaje de la clatrina, la cual impulsa la curvatura de la membrana celular, regulando así la endocitosis (Miller et al., 2015).

Además, los mecanismos precisos por los cuales clороquina puede actuar para atenuar determinadas infecciones no están del todo claros y siguen siendo consideradas de interés científico, ya que esta información podría ser valioso para identificar nuevos tratamientos profilácticos y candidatos terapéuticos. Un dato importante, es que clороquina es una base débil que queda atrapada en organelas membranosas, bajando su pH bajo e interfiriendo con su acidificación, y por consiguiente en la regulación del tráfico vesicular celular.

En el caso de *plasmodium spp.*, la clороquina se acumula en la vacuola ácida y degradativa de las formas intraeritrocitarias de los parásitos, en donde se

Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

cree que interfiere en el metabolismo del hemo dependiente del pH (Slater, 1993). Este efecto secuestrador también es evidente en células de mamíferos, en cuyo tratamiento con cloroquina conduce a un aumento del pH lisosomal, inhibiendo las funciones de esta organela.

Sin embargo, la actividad la cloroquina no se ha limitado sólo a la malaria y al aprovechamiento de sus funciones inmunomoduladoras para el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias, sino que se ha visto que también tiene un efecto positivo contra una variedad de infecciones bacterianas, fúngicas y virales (Raoult et al., 1999; Boulou et al., 2004; Rolain et al., 2007). De hecho, a mediados de la década de 1990, debido a su tolerabilidad, baja toxicidad, bajo costo económico y propiedades inmunomoduladoras (Savarino et al., 2003), la reutilización de cloroquina fue explorado contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), obteniéndose resultados eficaces respecto a la inhibición de su ciclo de replicación (Savarino et al., 2001). Debido al surgimiento de SARS-CoV-2, los efectos antivirales de amplio espectro de cloroquina merecían una especial atención para ser utilizados en la terapia contra esta nueva enfermedad causada.

Propiedades antivirales de Cloroquina

La cloroquina ejerce efectos antivirales directos, inhibiendo los pasos dependientes del pH de la replicación de varios virus, incluidos los miembros de los flavivirus, retrovirus y coronavirus (Savarino et al., 2003). In vitro, la cloroquina aparece como un agente bioactivo versátil que posee actividad antiviral contra virus de ARN tan diversos como el virus de la rabia, poliovirus, VIH, virus de la hepatitis A y C, virus de la influenza A y B, virus de Chikunguña, virus del Dengue, virus del Zika, virus de Lassa [35], virus del Ébola, entre otros, así como varios virus de ADN como el virus de la hepatitis B y el virus

del herpes simple. Pero los resultados in vitro no siempre han sido replicados en ensayo in vivo o no se han reproducido en ensayos clínicos (para una revisión más completa del tema ver Devaux et al., 2020).

Debido a que ya había sido demostrado el efecto antiviral de cloroquina frente a otros coronavirus, como los beneficios terapéuticos para el SARS-CoV-1 (Savarino et al., 2003), y la inhibición in vitro la replicación de HCoV-229E (otro coronavirus humano) en cultivos de células pulmonares epiteliales (Kono et al., 2008), era prometedor estudiar los efectos de esta droga y sus derivados frente al SARS-CoV-2.

Posible efecto antiviral de la cloroquina contra el SARS-CoV-2

Debido a su amplio espectro de acción contra los virus, incluidos la mayoría de los coronavirus y en particular su pariente cercano SARS-CoV-1, y debido a que la entrada de las células del coronavirus ocurre a través de la vía endolisosomal (Burkard et al., 2014), tenía mucho sentido que frente a una situación de emergencia de salud pública y la ausencia de cualquier terapia eficaz, se investigara el posible efecto de la cloroquina contra el SARS-CoV2. Un artículo reciente, informó que tanto la cloroquina como el antiviral remdesivir inhibieron el ciclo de SARS-CoV-2 in vitro y sugirió estas dos drogas deberían evaluarse en pacientes humanos que padecen COVID-19 (Wang et al., 2020).

Un ensayo clínico es cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios. Un ensayo clínico también puede hacer referencia a un ensayo clínico de intervención. El registro de todos los ensayos clínicos de intervención es una responsabilidad científica, ética y moral. <https://www.who.int/ictrp/>

Actualmente hay más de 220 ensayos clínicos reportados (clinical trials) para el tratamiento de COVID-19 con hidroxicloroquina <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&intr=%22Hydroxychloroquine%22>.

Según informes preliminares del Centro Nacional de China para el Desarrollo de la Biotecnología (Gao et al., 2020; multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia, 2020), las autoridades chinas que surgieron que aproximadamente 100 pacientes infectados tratados con cloroquina experimentaron una disminución más rápida de la fiebre, una mejora del estado pulmonar por imágenes por tomografía computarizada y requirieron un tiempo más corto para su recuperación en comparación con los grupos de control, sin presentar efectos graves adversos.

Por otro lado, otra prueba realizada con 504 los pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado, el uso de hidroxicloroquina, sola o combinada con azitromicina, no reportó una mejora en el estado clínico de los pacientes a los 15 días en comparación con la atención estándar (Cavalcanti et al., 2020).

En el ensayo realizado por Tang y colaboradores concluyeron que la administración de hidroxicloroquina no resultó en una probabilidad significativamente mayor de conversión negativa que la atención estándar sola en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 de leve a moderado. Los eventos adversos fueron más altos en los receptores de hidroxicloroquina que en los no receptores (Tang et al., 2020).

Frente a la falta de resultados contundentes que ponderaran el uso de la hidroxicloroquina, el 19 de junio del 2020 la OMS aceptó la recomendación del Grupo directivo internacional del ensayo Solidaridad (ensayo clínico interna-

Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

cional en el que participan, hasta julio de 2020, 39 países <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>) de interrumpir los grupos de tratamiento de la COVID-19 con hidroxicloroquina. De acuerdo con resultados provisionales, la hidroxicloroquina no reduciría la mortalidad en los enfermos de COVID-19 hospitalizados ni da lugar a una disminución de los síntomas. Aunque estos resultados provisionales no proporcionan pruebas sólidas de que alguno de estos fármacos cause un aumento de la mortalidad, al examinar los datos analíticos y clínicos obtenidos en el estudio Discovery, vinculado al ensayo Solidaridad, se observaron indicios de posibles efectos adversos de la administración de hidroxicloroquina, que también se notificarán en una publicación con revisión científica externa. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

CONCLUSIONES

En esta revisión hicimos un repaso sobre los mecanismos de acción de cloroquina y su derivado, hidroxicloroquina, sus aplicaciones en el tratamiento de paludismo y enfermedades reumáticas inflamatorias, y sus propiedades antivirales. Debido a los prometedores antecedentes científicos, se generaron comentarios de

figuras políticas o médicas apoyando el uso de estas drogas para el tratamiento de COVID-19 antes de tener suficiente respaldo frente al nuevo coronavirus, lo que generó grandes debates en diversos ámbitos de medios de comunicación y científicos. Un claro ejemplo sucedió al inicio de la pandemia, cuando se viralizó por distintas redes sociales como YouTube, las recomendaciones de un médico francés sobre el uso de la hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19, esto causó una rápida disminución de las reservas mundiales de dicha droga y fue necesario que las agencias reguladoras de la venta de medicamento de muchos países del mundo prohibieran su venta sin receta, con el objetivo de asegurar el acceso a la droga para tratamientos de enfermedades donde si está probada su efectividad como la malaria o lupus.

La información más actualizada que publica la OMS desaconseja el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19, ya que los ensayos clínicos no sólo no mostraron una mejoría en el estado de salud de los pacientes ni un menor tiempo de recuperación, sino que se reportaron efectos adversos como taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, entre otros.

Muchas veces leemos en diarios/revistas o escuchamos noticias que comienzan diciendo "investigadores de la universidad de X demostraron que..." y más aún con el brote de COVID-19. Con esta pande-

mia surgieron términos interesantes que nos llevan a pensar en la información que consumimos: infodemia y desinformación. Estos términos hacen referencia a una cantidad de información excesiva o engañosa, respectivamente, que pueden afectar negativamente la salud humana, y en esta era informática, propagarse más rápido que un virus.

Queremos remarcar la importancia de "consumir" información avalada científicamente, y enfatizar que a medida que se va profundizando más en las investigaciones, algunos datos pueden quedar obsoletos.

El fenómeno COVID-19 en cuanto a la producción de artículos científicos no tiene precedentes mundiales. Por ejemplo, en el buscador Pubmed, comparando la pandemia del Virus Influenza H1N1, el año que más publicaciones hubo al respecto fue 2011 (pospandemia) con poco más de 5000 en ese año, en cambio para SRAS-CoV-2 en lo que va de este año nos acercamos a las 25000 publicaciones indexadas.

Por último, queremos enfatizar en la importancia de la investigación básica. Esta aporta el conocimiento y las bases necesarias para el desarrollo de nuevas tecnologías en cualquier ámbito del conocimiento. Desde nuestro medio en la Universidad es fundamental que no perdamos de vista ese punto, valorando la investigación básica tanto como investigación aplicada y la transferencia tecnológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOULOS, A., ROLAIN, J. M., AND RAOULT, D. (2004). *Antibiotic Susceptibility of Tropheryma whippelii in MRC5 Cells. Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 747–752. doi:10.1128/AAC.48.3.747-752.2004.
2. BURKARD, C., VERHEIJE, M. H., WICHT, O., VAN KAS-TEREN, S. I., VAN KUPPEVELD, F. J., HAAGMANS, B. L., ET AL. (2014). *Coronavirus Cell Entry Occurs through the Endo-/Lysosomal Pathway in a Proteolysis- Dependent Manner. PLoS Pathog.* 10. doi:10.1371/journal.ppat.1004502.
3. CAVALCANTI, A. B., ZAMPIERI, F. G., ROSA, R. G., AZEVEDO, L. C. P., VEIGA, V. C., AVEZUM, A., ET AL. (2020). Hy-

Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

BIBLIOGRAFÍA

- doxycycline with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/nejmoa2019014.
4. CHEN, N., ZHOU, M., DONG, X., QU, J., GONG, F., HAN, Y., ET AL. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wubai, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. DEVAUX, C. A., ROLAIN, J. M., COLSON, P., AND RAOULT, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents* 55, 105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
6. GAO, J., TIAN, Z., AND YANG, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* 14, 2020.01047. doi:10.5582/BST.2020.01047.
7. GORBALENYA, A. E., BAKER, S. C., BARIC, R. S., DE GROOT, R. J., DROSTEN, C., GULYAEVA, A. A., ET AL. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-x.
8. HOLMES, K. V. (1999). "CORONAVIRUSES (CORONAVIRIDAE)," in *Encyclopedia of Virology* (Elsevier), 291–298. doi:10.1006/rvvi.1999.0055.
9. KONO, M., TATSUMI, K., IMAI, A. M., SAITO, K., KURIYAMA, T., AND SHIRASAWA, H. (2008). Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: Involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res.* 77, 150–152. doi:10.1016/j.antiviral.2007.10.011.
10. MILLER, S. E., MATHIASSEN, S., BRIGHT, N. A., PIERRE, F., KELLY, B. T., KLADT, N., ET AL. (2015). CALM Regulates Clathrin-Coated Vesicle Size and Maturation by Directly Sensing and Driving Membrane Curvature. *Dev. Cell* 33, 163–175. doi:10.1016/j.devcel.2015.03.002.
11. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA (2020). [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43, 185–188. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
12. PARHIZGAR, A. R. (2017). Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: A narrative review. *Iran. J. Med. Sci.* 42, 115–128. Available at: /pmc/articles/PMC5366359/?report=abstract [Accessed August 25, 2020].
13. PASCARELLA, G., STRUMIA, A., PILIEGO, C., BRUNO, F., DEL BUONO, R., COSTA, F., ET AL. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J. Intern. Med.* 288, 192–206. doi:10.1111/joim.13091.
14. PERLMAN, S., AND NETLAND, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 439–450. doi:10.1038/nrmicro2147.
15. RAOULT, D., HOUPKIAN, P., DUPONT, H. T., RISS, J. M., ARDITI-DJIANE, J., AND BROUQUI, P. (1999). Treatment of Q fever endocarditis: Comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch. Intern. Med.* 159, 167–173. doi:10.1001/archinte.159.2.167.
16. ROLAIN, J. M., COLSON, P., AND RAOULT, D. (2007). Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int. J. Antimicrob. Agents* 30, 297–308. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015.
17. SAVARINO, A., BOELAERT, J. R., CASSONE, A., MAJORI, G., AND CAUDA, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect. Dis.* 3, 722–727. doi:10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
18. SAVARINO, A., GENNERO, L., SPERBER, K., AND BOELAERT, J. R. (2001). The anti-HIV-1 activity of chloroquine. *J. Clin. Virol.* 20, 131–135. doi:10.1016/S1386-6532(00)00139-6.
19. SLATER, A. F. G. (1993). Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol. Ther.* 57, 203–235. doi:10.1016/0163-7258(93)90056-j.
20. TANG, W., CAO, Z., HAN, M., WANG, Z., CHEN, J., SUN, W., ET AL. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ* 369. doi:10.1136/bmj.m1849.
21. WANG, M., CAO, R., ZHANG, L., YANG, X., LIU, J., XU, M., ET AL. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
22. WHITE, N. J., PUKRITTAYAKAMEE, S., PHYO, A. P., RUEANGWEERAYUT, R., NOSTEN, F., JITTAMALA, P., ET AL. (2014). Spiroindolone KAE609 for *Falciparum* and *Vivax* Malaria. *N. Engl. J. Med.* 371, 403–410. doi:10.1056/NEJMoa1315860.
23. WINZELER, E. A. (2008). Malaria research in the post-genomic era. *Nature* 455, 751–756. doi:10.1038/nature07361.
24. WU, Z., AND MCGOOGAN, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 323, 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
25. XU, Z., SHI, L., WANG, Y., ZHANG, J., HUANG, L., ZHANG, C., ET AL. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

Hidroxicloroquina: mitos y verdades en el tratamiento de COVID-19

Dra. Betiana Nebai Salassa; Dr. Claudio Marcelo Fader Kaiser

BIBLIOGRAFÍA

25. YANG, J., ZHENG, Y., GOU, X., PU, K., CHEN, Z., GUO, Q., ET AL. (2020A). *Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis*. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 91–95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
26. YANG, X., YU, Y., XU, J., SHU, H., XIA, J., LIU, H., ET AL. (2020B). *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuban, China: a single-centered, retrospective, observational study*. *Lancet Respir. Med.* 8, 475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
27. ZHOU, P., YANG, X. LOU, WANG, X. G., HU, B., ZHANG, L., ZHANG, W., ET AL. (2020). *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. *Nature* 579, 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
28. ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., ET AL. (2020). *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. *N. Engl. J. Med.* 382, 727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.