

Efectividad y seguridad de la Hidroxicloroquina y Cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Efectividad y seguridad de la Hidroxiclороquina y Cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / Mayo 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo elaborador

Fabiola Huaroto¹
Karen Huamán¹
Catherine Bonilla¹
Maricela Curisinche¹
Adolfo Aramburú¹

Revisores

Patricia Caballero¹
Nora Reyes¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Efectividad y seguridad de la Hidroxicloroquina y Cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19. Elaborado por Fabiola Huaroto, Karen Huamán, Catherine Bonilla, Maricela Curisinche y Adolfo Aramburú. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 11-2020.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN	12
II. OBJETIVO	12
III. METODOLOGÍA	12
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES	25
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	26
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	26
VIII. FINANCIAMIENTO	26
IX. REFERENCIAS.....	26
X. ANEXOS	30

MENSAJES CLAVES

- El espectro de COVID-19 es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte. Se ha estimado que la proporción de individuos asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados.
- El objetivo de la revisión fue identificar las evidencias científicas sobre la efectividad y seguridad de la hidroxicloroquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.
- Se identificaron 5 estudios, un ensayo clínico aleatorizado y cuatro estudios de cohorte, que evaluaron el uso de hidroxicloroquina o cloroquina, solas o combinadas con macrólidos (azitromicina en la mayoría de estudios) en comparación a su no administración, en el tratamiento de COVID-19.
- La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con casos leves y moderados de COVID-19. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue reportado en tres estudios y osciló entre 4 a 17 días. En un estudio adicional, el tratamiento se inició dentro de las 48 horas del diagnóstico de COVID-19.
- No se evidenciaron efectos beneficiosos de la administración de hidroxicloroquina o cloroquina a casos leves y moderados de COVID-19 respecto a la negativización de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 ni en la mejoría de los síntomas (Baja certeza de la evidencia). El ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica en esta población fue más frecuente en aquellos que recibieron hidroxicloroquina o cloroquina, combinada o no con macrólidos (Certeza de la evidencia Muy Baja y Baja).
- Se evidenció una asociación significativa entre el uso de hidroxicloroquina sola, hidroxicloroquina con macrólidos, cloroquina sola y cloroquina con macrólidos con una mayor mortalidad en casos leves y moderados de COVID-19. El riesgo se incrementó aún más cuando se usó estos medicamentos combinados con macrólidos (Baja certeza de la evidencia).

- Los eventos adversos, incluyendo la ocurrencia de arritmias ventriculares, fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad leve y moderada, tratados con hidroxiclороquina o cloroquina, solas o combinadas con macrólidos. El riesgo para arritmias ventriculares fue mayor cuando se usó estos medicamentos combinados con macrólidos (Muy Baja certeza de la evidencia).
- Hasta la fecha, no hay evidencia que sustente el uso de hidroxiclороquina y cloroquina en casos de infección asintomática por SARS-CoV-2.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019(1). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (2,3). Se ha estimado que la proporción de asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados y se ha descrito el rol de este grupo en la transmisión de la infección; por lo que existe una urgente necesidad de contar con un antiviral eficaz y seguro (4,5). La Hidroxicloroquina y Cloroquina, han sido propuestas como potencial alternativa terapéutica para COVID-19 debido a su actividad antiviral in vitro sobre SARS-CoV-2 y un posible efecto inmunomodulador y sinergismo con azitromicina. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, esta revisión tiene como fin revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la hidroxicloroquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

OBJETIVO

El objetivo de la revisión es identificar las evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la hidroxicloroquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

METODOLOGÍA

La pregunta abordada en la revisión fue: *En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, asintomáticos o con enfermedad leve, ¿el uso de hidroxicloroquina (con o sin azitromicina) o cloroquina (con o sin azitromicina) comparado con placebo o no uso, es eficaz y seguro?.* Se consideró incluir estudios controlados. Para ello, se revisaron los artículos incluidos en la Revisión Rápida: *“Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020”* y se actualizó la búsqueda en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, OMS y OPS y medRxiv. Según fuera aplicable, se evaluó la calidad de la evidencia identificada.

RESULTADOS

Se identificaron 5 estudios, un ensayo clínico aleatorizado y cuatro estudios de cohorte, que evaluaron el uso de hidroxiclороquina o cloroquina, solas o combinadas con macrólidos (azitromicina en la mayoría de estudios) en comparación a su no administración, en el tratamiento de COVID-19.

La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con casos leves y moderados de COVID-19. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue reportado en tres estudios y osciló entre 4 a 17 días. En un estudio adicional, el tratamiento se inició dentro de las 48 horas del diagnóstico de COVID-19.

El ensayo clínico fue de bajo riesgo de sesgo para el desenlace negativización del RT-PCR para SARS-CoV-2 y alto riesgo de sesgo para el desenlace de mejoría de los síntomas y efectos adversos. El riesgo de sesgo fue variable entre los estudios de cohorte, desde riesgo crítico a riesgo moderado.

No se evidenciaron efectos beneficiosos de la administración de hidroxiclороquina o cloroquina respecto a la negativización de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 ni en la mejoría de los síntomas (Baja certeza de evidencia). El ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica fue más frecuente en aquellos que recibieron hidroxiclороquina o cloroquina, combinada o no con macrólidos (Certeza de la evidencia Muy Baja y Baja).

Se evidenció una asociación significativa entre el uso de hidroxiclороquina sola, hidroxiclороquina con macrólidos, cloroquina sola y cloroquina con macrólidos con una mayor mortalidad. El riesgo se incrementó aún más cuando se usó estos medicamentos combinados con macrólidos (Baja certeza de la evidencia).

Los eventos adversos, incluyendo la ocurrencia de arritmias ventriculares, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con hidroxiclороquina o cloroquina, solas o combinadas con macrólidos. El riesgo para arritmias ventriculares fue mayor cuando se usó estos medicamentos combinados con macrólidos (Muy Baja certeza de la evidencia).

CONCLUSIONES

- Hasta la fecha, la evidencia disponible señala la ausencia de beneficio clínico del tratamiento con hidroxiclороquina y cloroquina, solas o combinadas con un macrólido (calidad de evidencia Baja) para los casos leves y moderados. Por otro lado, su administración en esta

población, estuvo asociado con un incremento en la mortalidad y de efectos indeseables como eventos adversos, entre ellos la ocurrencia de arritmias ventriculares (calidad de evidencia Muy Baja).

- Al momento, no hay evidencia que sustente el uso de hidroxiclороquina y cloroquina en casos de infección asintomática por SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, SARS-CoV-2, hidroxiclороquina, cloroquina, tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019(Huang et al., 2020). El 11 de marzo de 2020 fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a la fecha a nivel mundial. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte(Rodriguez-Morales et al., 2020; Sun et al., 2020). Asimismo, se ha estimado que la proporción de individuos asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados, y se ha descrito el rol de este grupo en la transmisión de la infección; por lo que existe una urgente necesidad de contar con un antiviral eficaz y seguro(Mizumoto et al., 2020; Nishiura et al., 2020).

El tratamiento con un antiviral en el estadio temprano de la infección, debería lograr la eliminación de la carga viral, reducir la duración de los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad y limitar la transmisión de persona a persona(Siddiqi & Mehra, 2020). La hidroxiclороquina y cloroquina, dos antimaláricos utilizados también como tratamiento del lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, han sido propuestos como potencial alternativa terapéutica para COVID-19 debido a su actividad antiviral in vitro sobre SARS-CoV-2 y se ha postulado un efecto inmunomodulador y un sinergismo con la administración conjunta con azitromicina (Wang et al., 2020; Yao et al., 2020; Liu et al., 2020; Andreania, 2020). En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, esta revisión tiene como fin revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la hidroxiclороquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

II. OBJETIVO

El objetivo de la revisión es identificar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la hidroxiclороquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

III. METODOLOGÍA

1. Formulación de pregunta PICO

En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, asintomáticos o con enfermedad leve, ¿el uso de hidroxiclороquina (con o sin azitromicina) o cloroquina (con o sin azitromicina) comparado con placebo o no uso, es eficaz y seguro?

P	Pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, asintomáticos o con enfermedad leve.
I	Hidroxiclороquina, con o sin azitromicina Cloroquina, con o sin azitromicina
C	Placebo o no administrar hidroxiclороquina ni Cloroquina.
O	Eficacia: Tiempo hasta la negativización del RT-PCR ó proporción de pacientes con resultado negativo del RT-PCR, mejoría de síntomas clínicos, progresión de enfermedad, duración de estancia hospitalaria, mortalidad. Seguridad: eventos adversos relacionados, eventos adversos graves u otros reportados por los estudios.

Se consideró caso leve según la definición del Ministerio de Salud: toda persona con infección respiratoria aguda que tiene al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal y no requieren hospitalización. Esta definición es concordante con lo señalado por la OMS (World Health Organization, 2020).

2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- El estudio incluye la población, intervención, comparador y desenlaces de acuerdo a la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Estudios controlados como ensayos clínicos, estudios de cohorte o caso-control.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.
- Serie de casos, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.
- Estudios que evalúen el uso de hidroxiclороquina o cloroquina destinada a prevenir la infección por SARS-CoV-2.
- Estudios que evalúan el uso de hidroxiclороquina asociado a otra intervención (distinta de Azitromicina) para tratamiento de COVID-19.

3. Estrategia de búsqueda

Se revisaron los artículos incluidos en la Revisión Rápida: “*Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020*” para identificar los estudios que respondían a la pregunta PICO.

Además, se realizó la actualización de la estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Cochrane Library, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares), y Google Scholar, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros: MeSH), a partir del 22 de abril hasta el 25 de mayo de 2020, para identificar algún estudio recientemente publicado.

Las estrategias de búsqueda se muestran en el Anexo 01.

4. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por todos los revisores (no se efectuó selección por duplicado) y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

5. Evaluación de calidad de la evidencia

En un primer paso, se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios que fueran incluidos, utilizando herramientas de acuerdo al diseño de investigación como Riesgo de Sesgo (RoB) de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos y ROBINS-I para estudios no randomizados (Higgins et al., 2011a; Shea et al., 2017; Sterne et al., 2016). En una segunda etapa, los estudios con menor riesgo de sesgo según cada desenlace, fueron considerados para la evaluación de la calidad de la evidencia según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales) (Balshem et al., 2011; Guyatt et al., 2011).

De acuerdo al sistema GRADE, existen 04 niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Niveles de evidencia:

Calidad o certeza de la evidencia	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar este resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y es probable que puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia fue realizada con el software GRADEpro.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron 5 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad, correspondiendo a 01 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios de cohorte (tres de ellos retrospectivos). Del total de estudios identificados, dos de ellos habían sido incluidos en la revisión rápida “*Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020*” y los tres restantes fueron captados a través de la actualización de la búsqueda sistemática (Ver Anexo 02). Dos estudios están publicados, dos son manuscritos no publicados ni certificados por una revisión de pares y uno corresponde a un artículo en prensa.

Todos los estudios compararon hidroxicloroquina o cloroquina, solas o combinadas con macrólidos (principalmente azitromicina) frente a su no administración, ambos brazos recibieron tratamiento estándar. La Tabla 01 muestra las características principales de éstos estudios.

Tabla 01. Características principales de los estudios incluidos.

Datos del estudio	Población (Severidad)	Características de la población	Intervención y comparador	Tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio del tratamiento	Co-intervenciones	Desenlaces reportados
(Tang et al., 2020) ECA publicado N=150 China	Hospitalizados. Casos leves y moderados. Leves: 20% vs 9% Moderado: 79% vs 89% Severo: 1% vs 1% SO ₂ : 97.4% ± 1.6 vs 97.3% ± 1.6	Edad: 46.1±14.7 años Sexo masculino: 55% Comorbilidades: IMC: 23.9 ±3.24 vs 23.2 ± 3.0 Diabetes: 16% vs 12% HTA: 8% vs 4% Otras: 28% vs 13%	HCQ (n=75) vs no administrarla (n=75) HCQ: 1200 mg/día por 3 días seguido de 800 mg/día hasta completar 2 semanas	16.6 ±10.5 días	Arbidol: 47% Ribavirina: 19% LPV/r: 17% Oseltamivir: 11% Antibióticos: 39% Corticoides: 7% Similar entre ambos grupos.	Conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2 (28 días) Mejoría de los síntomas a los 28 días (resolución de la fiebre, normalización de la SO ₂ y desaparición de los síntomas respiratorios) Eventos adversos, eventos adversos serios. Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.
(Mehra et al., 2020) Cohorte retrospectiva, publicada. N= 96 032 Norteamérica, Europa, Asia, África, Sudamérica y Australia	Hospitalizados. Puntaje qSOFA < 1: 82.6 % SO ₂ ≥ 94%: 90.3%	Edad: 53.8 ± 17.6 Sexo masculino: 53.7% IMC: 27.6 ± 5.5 kg/m ² Enfermedad coronaria: 12.6% ICC: 2.5% Arritmia: 3.5% Diabetes: 13.8% HTA: 26.9% Hiperlipidemia: 31.4% EPOC: 3.3% Fumador actual: 9.9% Ex-fumador: 17.2% Inmunosupresión: 3.0%	Grupo Tratamiento: 14888 HCQ sola: 3016 HCQ más macrólido: 6221 CQ sola: 1868 CQ más macrólido: 3783 Grupo control (No HCQ, NO CQ): 81144 Dosis diaria promedio y duración CQ sola: 765 ± 308 mg, 6.6 ± 2.4 días CQ más macrólido: 790 ± 320mg; 6.8 días ± 2.5 HCQ sola: 596 ±126 mg; 4.2 días ±1.9 días HCQ más macrólido: 597 ± 128 mg ; 4.3 días ± 2.0	No hay información Se incluyeron aquellos que iniciaron tratamiento dentro de las 48 horas desde el diagnóstico de COVID-19	Uso de antivirales: 40.5% Lopinavir/ritonavir: 31.6% ribavirina: 20.3% Oseltamivir: 13.1% Combinados (más de uno) 17.4%	Uso de ventilación mecánica Mortalidad intrahospitalaria Ocurrencia de arritmias ventriculares

Datos del estudio	Población (Severidad)	Características de la población	Intervención y comparador	Tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio del tratamiento	Co-intervenciones	Desenlaces reportados
(Magagnoli et al., 2020) Cohorte retrospectiva, manuscrito no publicado ni revisado por pares. N= 368 Estados Unidos	Hospitalizados. Casos leves y moderados. 65.8% con $SO_2 \geq 95\%$ 88.9% con FR entre 12-22 resp/min	Edad (mediana): 68 a 70 años 100% sexo masculino IMC (mediana) entre 29.6 a 30.5 kg/m ² Diabetes sin complicaciones: 43.5% Diabetes con complicaciones: 24.5% Enfermedad renal: 25% Cáncer: 16% Hiperlipidemia: 15.8% ICC: 20.4% EPOC: 19.6% Enfermedad vascular periférica: 17.4% ECV: 12.8% Demencia: 8.4% Asma: 6% Infarto de miocardio: 4.9%	HCQ: 97 (26.4%) HCQ + AZ: 113 (30.7%) Sin HCQ: 158 (42.9%) No se reporta dosis ni tiempo de duración	No hay información	No reportado Sólo dice que todo recibieron tratamiento de soporte estándar	Mortalidad Necesidad de ventilación mecánica
(Mallat et al., 2020) Cohorte retrospectiva, manuscrito no publicado ni revisado por pares. N=34 Emiratos Árabes Unidos	Hospitalizados. Casos leves y moderados. SO_2 : mediana de 98% (97-98)	Edad: mediana de 37 (31-4) años Sexo masculino: 73,5% IMC: 24.4 (22.7-27.5) Comorbilidades: 29.4% (10 casos). HCQ: 4 (17.4) ; No HCQ: 6 (54.5)	HCQ: 23 vs No HCQ: 11 HCQ 400 mg administrado dos veces al día durante 1 día, seguido de 400 mg al día durante 10 días	Inicio de los síntomas al ingreso hospitalario: 4.0 (2.0-7.0) días Ingreso hasta la administración de HCQ: 0 (0-2) días	No hay información	Conversión negativa de SARS-CoV-2 (día 14) Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo Necesidad de ventilación mecánica Ingreso a UCI Eventos adversos

Datos del estudio	Población (Severidad)	Características de la población	Intervención y comparador	Tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio del tratamiento	Co-intervenciones	Desenlaces reportados
(Gautret et al., 2020) Cohorte prospectiva, artículo en prensa N=36 Francia	Hospitalizados. Asintomático: 6(16.7%) Síntomas de infección tracto respiratorio superior: 22(61.1%) Neumonía: 8(22.2%)	Edad promedio 45.1 ± 22.0 años Sexo masculino: 41.7% Comorbilidades: No hay información	HCQ (n=20), 200 mg VO 3v/d por 10 días (6 pacientes con adición de Azitromicina 500mg x1día seguido de 250mg x 4 días) No HCQ (n=16)	Tiempo de enfermedad: 4 días	Tratamiento sintomático (no especificado) y la adición de Azitromicina, dependiendo de la presentación clínica.	Negativos para ARN viral (día 6) Ingreso a UCI Eventos adversos Muerte

AZ: Azitromicina, CQ: Cloroquina, ECA: ensayo clínico aleatorizado, ECV: Enfermedad cerebrovascular, EPOC: Enfermedad pulmonar crónica, FR: frecuencia respiratoria, HCQ: Hidroxicloroquina, HTA: hipertensión arterial, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva, IMC: índice de masa corporal, UCI: Unidad de cuidados intensivos, VO: vía oral.

El ensayo clínico aleatorizado (Tang et al., 2020) fue realizado en China, en tanto que tres estudios de cohorte se efectuaron en Francia, Emiratos Árabes Unidos y Estados Unidos (Gautret et al., 2020; Magagnoli et al., 2020; Mallat et al., 2020). Un estudio de cohorte incluyó información de 671 hospitales de Norteamérica, Europa, Asia, África, Sudamérica y Australia (Mehra et al., 2020).

Cuatro estudios reportan la clasificación de la severidad de la enfermedad en la línea basal, correspondiendo a casos leves y moderados. Todos los pacientes estuvieron hospitalizados, independientemente de la severidad. Se debe tomar en consideración, en el caso de los estudios observacionales, que el uso de hidroxiclороquina o cloroquina estaba sujeto a su administración en el entorno hospitalario, de acuerdo a lo dictaminado en protocolos de atención nacionales o institucionales (Gautret et al., 2020; Magagnoli et al., 2020; Mallat et al., 2020; Tang et al., 2020).

Se incluyó a un estudio de cohorte, que si bien no precisa la severidad, la mayoría de los pacientes incluidos presentaba saturación de oxígeno ($SO_2 \geq 94\%$ (90.3%) y tenían un puntaje en la escala qSOFA menor a 1 (82.6 %), es decir, la mayoría no reunía ninguno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto, alteración del nivel de conciencia o presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg (Singer et al., 2016). El estudio no brindó información respecto a la presencia o no de neumonía en la línea basal (Mehra et al., 2020). Por lo descrito, los pacientes incluidos pudieron corresponder a casos leves y moderados.

Los estudios suman un total de 96 620 pacientes, de los cuales 15 215 recibieron hidroxiclороquina, cloroquina, o cualquiera de ellas acompañada de un macrólido (azitromicina o claritromicina). Las características de la población incluida en los estudios fueron variables respecto a: la edad, el promedio de edad osciló entre los 45 a 54 años y la mediana de edad entre los 37 a 70 años; el porcentaje de participantes de sexo masculino osciló entre 41,7% a 100%. Dos estudios informaron el porcentaje de casos leves entre los participantes, estando entre 15% al 61% y uno de ellos incluyó a 6 sujetos asintomáticos (Gautret et al., 2020; Tang et al., 2020). En otros dos estudios, los autores indicaron haber enrolado casos leves y moderados, reportando que la proporción de pacientes con $SO_2 \geq 94$ o 95% al ingreso estuvo entre el 65.8% hasta el 90.3% (Magagnoli et al., 2020; Mehra et al., 2020). Un estudio reportó la mediana de la SO_2 en 98% (Mallat et al., 2020).

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la randomización o inicio del tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina estuvo entre los 4 a 17 días y sólo fue descrito en tres estudios (Gautret et al., 2020; Mallat et al., 2020; Tang et al., 2020) (un de éstos estudio reportó que la mediana del tiempo de aparición de síntomas hasta la hospitalización fue de 4 días, y desde

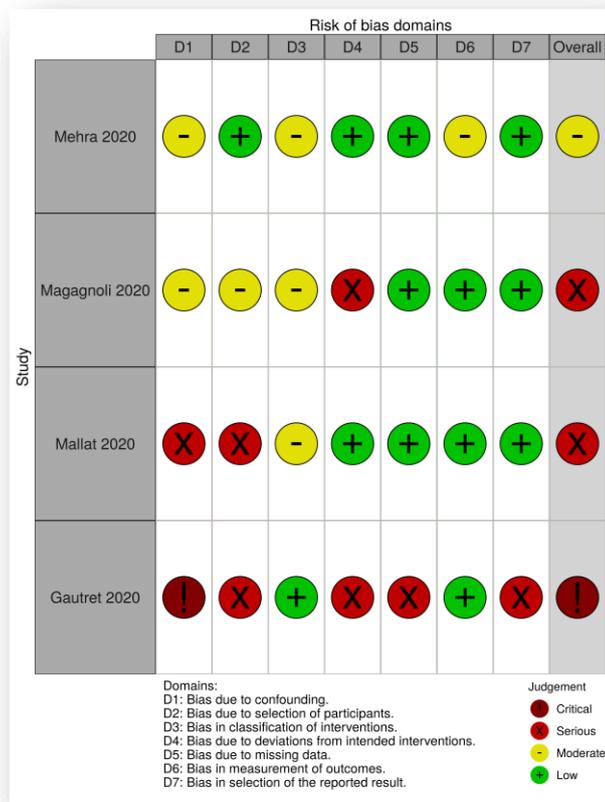
ésta hasta la administración de hidroxiclороquina fue de 0 días(Mallat et al., 2020)). En una cohorte se reportó que el inicio del tratamiento se dio dentro de las 48 horas del diagnóstico de COVID-19(Mehra et al., 2020). Hidroxiclороquina fue administrada con una dosis de carga en dos estudios, a razón de 800mg a 1200 mg(Mallat et al., 2020; Tang et al., 2020), la dosis habitual o dosis de mantenimiento osciló entre 400 a 800 mg/día. El estudio de cohorte que incluyó grupos con cloroquina con y sin macrólidos reportó una dosis promedio de 765 ± 308 mg y 790 ± 320 mg respectivamente(Mehra et al., 2020). La duración del tratamiento, en la mayoría de estudios fue de 10 días o menos, con un rango de 4(Mehra et al., 2020) a 14 días(Tang et al., 2020). Un estudio no reportó la dosis ni duración del tratamiento con hidroxiclороquina(Magagnoli et al., 2020).

El ensayo clínico controlado presentó bajo riesgo de sesgo respecto al desenlace virológico, pero alto riesgo de sesgo para los demás desenlaces reportados, debido a la falta de cegamiento. Los estudios de cohorte fueron calificados con moderado a crítico riesgo de sesgo. La evaluación del riesgo de sesgo es mostrada en la Tabla 02 y Figura 01. La valoración es descrita con mayor detalle en el Anexo 03. La evaluación de la calidad de la evidencia fue efectuada para los estudios con menor riesgo de sesgo y las tablas de perfil de evidencia se encuentran disponibles en el Anexo 04.

Tabla 02. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico aleatorizado con la herramienta Risk of Bias 1.0 de la Colaboración Cochrane.

	Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Manejo de los datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Tang 2020. Conversión negativa del RT-PCR	+	+	+	+	+	+	+
Tang 2020. Mejoría de síntomas	+	+	-	-	+	+	+
Tang 2020. Seguridad	+	+	-	-	+	+	+

Figura 01. Resumen de la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios no randomizados con la herramienta ROBINS-I (Sterne et al., 2016; McGuinness & Higgins, 2020).



Nota: Para el estudio de Mehra, el riesgo de sesgo para el desenlace ocurrencia de arritmias ventriculares fue calificado como serio.

Principales hallazgos:

Conversión negativa o negativización del RT-PCR para SARS-CoV-2

Tres estudios evaluaron este desenlace. Un ensayo clínico en 150 pacientes, calificado como bajo riesgo de sesgo para este desenlace, no encontró diferencias significativas respecto a la conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2 entre los tratados con hidroxicloroquina más el tratamiento estándar versus aquellos que recibieron tratamiento estándar, medido en el día 28 desde la randomización (85.4% versus 81.3%, diferencia de 4.1% con IC 95% de -10.3% – 18.5%; tiempo hasta la negativización de 8 días vs 7 días, HR: 0.85 IC 95% 0.58 – 1.23) (Tang et al., 2020). La certeza de la evidencia procedente de este estudio fue calificada como Baja, debido a la disminución de 1 punto en los criterios de evidencia indirecta e imprecisión.

En un estudio de cohorte de 34 pacientes, la proporción de pacientes tratados con hidroxiclороquina que logró la conversión negativa al día 14 fue menor en comparación a los que no recibieron la intervención (47.8% vs 90.9%, diferencia calculada de -43% IC 95% -69,6% a -16.5%) e incluso el tiempo hasta la negativización fue más prolongado en los tratados con hidroxiclороquina (17 días versus 10 días). El estudio presentó riesgo de sesgo serio. En contraste con estos resultados, un estudio de cohorte de 36 pacientes y con riesgo de sesgo crítico encontró que el 70% de los tratados con hidroxiclороquina logró la negativización en la prueba molecular al día 6 del ingreso al estudio versus el 12.5% en el grupo control (Diferencia calculada de 57.6%, IC 95% 32.7% – 83.3%).

Mejoría de los síntomas

Un ensayo clínico en 150 pacientes, calificado como alto riesgo de sesgo para este desenlace, no encontró diferencias significativas para este desenlace entre hidroxiclороquina y el grupo control, medido al día 28 (proporción de pacientes con mejoría de síntomas de 59.9% versus 66.6%, Diferencia de -6.6% IC 95% -41.3% – 28.0%)(Tang et al., 2020). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta e imprecisión.

Progresión de la enfermedad

Requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo

Un estudio de cohorte de 34 pacientes con riesgo de sesgo serio reportó que ningún paciente (hidroxiclороquina o control) requirió oxigenoterapia de alto flujo durante la hospitalización. Todos los pacientes de ésta cohorte fueron dados de alta con vida dentro del periodo del estudio(Mallat et al., 2020). La evidencia es insuficiente para valorar el efecto de hidroxiclороquina respecto al desenlace requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo.

Admisión a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Dos estudios de cohorte reportan este desenlace. El primero de ellos, con riesgo de sesgo crítico identificó que 3/26 (11,5%) pacientes que recibieron hidroxiclороquina fueron transferidos a UCI en comparación a 0/16 en el grupo control (no hidroxiclороquina)(Gautret et al., 2020). Por otro lado, una cohorte de 34 pacientes, con riesgo de sesgo serio reportó que ningún paciente tanto del grupo con hidroxiclороquina como del grupo control, fue ingresado a UCI (0/23 vs 0/11)(Mallat et al., 2020). La certeza de la evidencia fue Muy baja debido a riesgo de sesgo extremadamente serio, inconsistencia, evidencia indirecta e imprecisión.

Necesidad de ventilación mecánica

Este desenlace fue evaluado en tres estudios de cohorte. Un estudio en 96032 pacientes, con riesgo de sesgo moderado para este desenlace encontró que un mayor número de pacientes que recibieron hidroxiclороquina sola, hidroxiclороquina con macrólidos, cloroquina sola y cloroquina con macrólidos, requirieron ventilación mecánica en comparación al control (hidroxiclороquina vs control: 20.4% vs 7.7%; hidroxiclороquina con macrólidos vs control: 20% vs 7.7%; cloroquina sola vs control: 21.6% vs 7.7%; cloroquina con macrólidos vs control: 21.5% vs 7.7%)(Mehra et al., 2020). En otra cohorte de 368 pacientes, con riesgo de sesgo serio, no se evidenció que la administración de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina redujera la necesidad de ventilación mecánica (hidroxiclороquina vs control: 13.3% vs 14%, HR: 1.43 IC 95% 0.53 a 3.79; hidroxiclороquina más azitromicina vs control 6.9% vs 14.1%, HR: 0.43 IC 95% 0.16 a 1.12)(Magagnoli et al., 2020). Un estudio adicional en 34 pacientes, con riesgo de sesgo serio señaló que ninguno de los participantes necesitó de ventilación mecánica durante la hospitalización (0/23 vs 0/11) (Mallat et al., 2020). La calidad de la evidencia procedente del estudio de Mehra et al; fue calificada como Baja debido a riesgo de sesgo serio y evidencia indirecta.

Mortalidad (todas las causas)

Cuatro estudios de cohorte reportaron resultados para este desenlace. Un estudio en 96032 pacientes, con riesgo de sesgo moderado encontró una asociación significativa entre la mortalidad intrahospitalaria y el uso de hidroxiclороquina sola, hidroxiclороquina con macrólidos, cloroquina sola y cloroquina con macrólidos. En comparación al control, el riesgo fue mayor cuando se usó la terapia combinada con macrólidos (hidroxiclороquina vs control: 18.0% vs 9.3%, HR: 1.34 IC 95% 1.22–1.46; hidroxiclороquina con macrólidos vs control: 23.8% vs 9.3%, HR: 1.45 IC 95% 1.37–1.53; cloroquina sola vs control: 16.4% vs 9.3%, HR: 1.37 IC 95% 1.22–1.53; cloroquina con macrólidos vs control: 22.2% vs 9.3%, HR: 1.367 IC 95% 1.27–1.47)(Mehra et al., 2020). De igual manera, en otra cohorte de 368 pacientes, con riesgo de sesgo serio, se evidenció una asociación significativa entre la administración de hidroxiclороquina y la mortalidad (hidroxiclороquina: 27.8% vs control: 11.4%, HR: 2.61 IC 95% 1.10 a 6.17). Al comparar el grupo de hidroxiclороquina más azitromicina frente al control, no se encontraron diferencias significativas para este desenlace entre los grupos, pero la proporción de muertes fue mayor con la intervención (22.1% vs 11.4%, HR: 1.14 IC 95% 0.56 a 2.32)(Magagnoli et al., 2020). Dos estudios de cohorte adicionales con riesgo de sesgo crítico y serio reportaron entre 0 a 1 muerte en los tratados con hidroxiclороquina en comparación a ningún deceso en el grupo control(Gautret et al., 2020; Mallat et al., 2020). La calidad de la evidencia procedente del estudio de Mehra et al; fue calificada como Baja debido a riesgo de sesgo serio y evidencia indirecta.

Seguridad

Eventos adversos y eventos adversos serios.

Tres estudios brindan información respecto al desenlace eventos adversos y sólo uno informó respecto a eventos adversos serios. Un ensayo clínico en 150 pacientes, calificado como alto riesgo de sesgo para este desenlace, reportó un incremento en los eventos adversos en el grupo tratado con hidroxiclороquina en comparación al control (30% vs 8.8%, diferencia calculada de 21.3% IC 95% 8.9% vs 33.6%). El evento adverso reportado con mayor frecuencia en el grupo hidroxiclороquina fue diarrea (10%), ningún caso fue observado en el grupo control. La hidroxiclороquina se suspendió en un paciente debido a visión borrosa transitoria y se ajustó para dar una dosis más baja en un paciente que informó sed. Estos dos eventos adversos fueron transitorios con una duración de uno a dos días. Este estudio reportó la presentación de dos eventos adversos serios en el grupo hidroxiclороquina correspondientes a progresión de enfermedad e infección de tracto respiratorio superior. No se reportaron eventos adversos serios en el grupo control (Tang et al., 2020).

Un estudio de cohorte en 36 pacientes, con riesgo de sesgo crítico, reportó la discontinuación del tratamiento con hidroxiclороquina en un paciente debido a náuseas, en tanto que ningún evento adverso fue reportado en otro estudio de cohorte de 34 pacientes, con riesgo de sesgo serio (Gautret et al., 2020; Mallat et al., 2020). La calidad de evidencia procedente del estudio de Tang et al; fue calificada como Muy Baja debido a riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta e imprecisión.

Prolongación del intervalo QT o arritmias.

Sólo dos estudios brindan información para estos desenlaces. No se observó ningún evento de prolongación del intervalo QT ni arritmia cardiaca en un ensayo clínico con alto riesgo de sesgo, en 150 pacientes que recibieron hidroxiclороquina más tratamiento estándar versus tratamiento estándar.

En estudio de cohorte con 96032 pacientes, riesgo de sesgo moderado, reportó un incremento significativo en el riesgo de arritmias ventriculares en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina sola, hidroxiclороquina con macrólidos, cloroquina sola y cloroquina con macrólidos. En comparación al control, el riesgo fue mayor cuando se usó la terapia combinada (hidroxiclороquina vs control: 6.1% vs 0.3%, HR: 2.37 IC 95% 1.94–2.90; hidroxiclороquina con macrólidos vs control: 8.1% vs 0.3%, HR: 5.11 IC 95% 4.11–5.98; cloroquina sola vs control: 4.3% vs 0.3%, HR: 3.56 IC 95% 2.76–4.60; cloroquina con macrólidos vs control: 6.5% vs 0.3%, HR: 4.01 IC 95% 3.34–4.81) (Mehra et al., 2020). La calidad de evidencia derivada del estudio de Mehra et al; es Muy Baja debido a riesgo de sesgo serio y evidencia indirecta.

V. CONCLUSIONES

- Se identificaron 5 estudios, un ensayo clínico aleatorizado y cuatro estudios de cohorte, que evaluaron el uso de hidroxiclороquina o cloroquina, solas o combinadas con macrólidos (azitromicina en la mayoría de estudios) en comparación a su no administración, en el tratamiento de COVID-19
- La población incluida en los estudios fueron pacientes hospitalizados con casos leves y moderados de COVID-19. Ningún estudio incluyó enfermedad leve únicamente. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue reportado en tres estudios y osciló entre 4 a 17 días. En un estudio adicional, el tratamiento se inició dentro de las 48 horas del diagnóstico de COVID-19.
- La hidroxiclороquina se administró con dosis de carga entre 800mg a 1200mg en dos estudios, y con una dosis estándar o de mantenimiento de 400mg a 800mg, con una duración de tratamiento de 10 días o menos. La dosis diaria promedio de cloroquina sola o combinada con macrólidos, fue de 765 ± 308 mg y 790 ± 320 mg respectivamente.
- Dos de tres estudios, entre ellos un ensayo clínico, no evidenciaron un efecto benéfico de la hidroxiclороquina sobre la conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2. La certeza de la evidencia procedente del ensayo clínico es Baja.
- La proporción de pacientes que lograron una mejoría de los síntomas fue similar entre los tratados con hidroxiclороquina y el control (Evidencia de certeza muy baja procedente de un ensayo clínico).
- La evidencia es insuficiente para valorar el efecto de hidroxiclороquina respecto al desenlace requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo.
- El ingreso a UCI fue más frecuente en aquellos tratados con hidroxiclороquina, la certeza de la evidencia fue Muy baja y derivó de un estudio observacional (Calidad de evidencia muy baja).
- El uso de hidroxiclороquina sola, hidroxiclороquina con macrólidos, cloroquina sola y cloroquina con macrólidos estuvo asociado con una mayor necesidad de ventilación mecánica. La calidad de la evidencia procedente de un estudio de cohorte fue calificada como Baja.
- Se evidenció una asociación significativa entre el uso de hidroxiclороquina sola, hidroxiclороquina con macrólidos, cloroquina sola y cloroquina con macrólidos, con una mayor mortalidad. El riesgo fue mayor cuando se usó la terapia combinada con macrólidos. La calidad de la evidencia procedente de un estudio de cohorte fue calificada como Baja.
- Hasta la fecha, la evidencia disponible señala la ausencia de beneficio clínico del tratamiento con hidroxiclороquina y cloroquina, solas o combinadas con un macrólido (calidad de evidencia

Baja) para los casos leves y moderados de COVID-19. Por otro lado, su administración estuvo asociado con un incremento en la mortalidad (calidad de evidencia baja) y de efectos indeseables como eventos adversos, entre ellos la ocurrencia de arritmias ventriculares (calidad de evidencia Muy Baja).

- Respecto a los casos de infección asintomática por SARS-CoV-2, hasta la fecha, no hay evidencia que sustente el uso de hidroxiclороquina y cloroquina en este grupo.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

KH actualizó la estrategia de búsqueda para la identificación de estudios primarios; FH, KH, CB, MC, AA participaron en la selección de los estudios y extracción de datos. FH elaboró la primera versión del documento la cual fue revisada y aprobada por todos los autores.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión sistemática fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Andreatina, J. et al. (2020). *In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect.* <https://evidence.paho.org/handle/20.500.12663/923>
2. Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S., & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
3. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., Hocquart, M., Eldin, C., Finance, J., Vieira, V. E., Tissot-Dupont, H. T., Honoré, S., Stein, A., Million, M., ... Raoult, D. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101663. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
4. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A., Alonso-Coello, P., Atkins, D., Kunz, R., Brozek, J., Montori, V., Jaeschke, R., Rind, D., Dahm, P., Meerpohl,

- J., Vist, G., Berliner, E., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Murad, M. H., ... GRADE Working Group. (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(12), 1311–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
5. Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011a). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
 6. Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011b). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
 7. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 8. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6, 16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
 9. Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T., Hardin, J. W., Sutton, S. S., & Ambati, J. (2020). Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*, 2020.04.16.20065920. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>
 10. Mallat, J., Hamed, F., Balkis, M., Mohamed, M. A., Mooty, M., Malik, A., Nusair, A., & Bonilla, F. (2020). Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. *MedRxiv*, 2020.04.27.20082180. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082180>
 11. McGuinness, L. A., & Higgins, J. P. T. (2020). Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
 12. Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
 13. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 25(10). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
 14. Nishiura, H., Kobayashi, T., Miyama, T., Suzuki, A., Jung, S.-M., Hayashi, K., Kinoshita, R., Yang, Y., Yuan, B., Akhmetzhanov, A. R., & Linton, N. M. (2020). Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of*

Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases, 94, 154–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>

15. Rodríguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martínez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramón, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
16. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
17. Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
18. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. van der, Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
19. Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
20. Sun, P., Qie, S., Liu, Z., Ren, J., Li, K., & Xi, J. (2020). Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>
21. Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Xiao, W., Liu, S., Chen, E., Chen, W., Wang, X., Yang, J., Lin, J., Zhao, Q., Yan, Y., Xie, Z., Li, D., Yang, Y., ... Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
22. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel

- coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
23. World Health Organization. (2020). *Clinical management of COVID-19. Interim guidance*.
24. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., & Liu, D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

X. ANEXOS

Anexo 1. Estrategias de búsqueda y selección de estudios

Identificación de estudios

Medline / Pubmed

Del 22-04-2020 al 25-05-2020

Nro	Estrategia de búsqueda	Nro de estudios
1	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	40,951
2	((("Antiviral Agents"[MeSH Terms]) OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action])) OR (((((Hydroxychloroquine[Mesh]) OR Chloroquine[Mesh])) OR (((antimalari*[Title/Abstract]) OR "anti-malarial"[Title/Abstract]) OR "anti-malarials"[Title/Abstract]) OR "anti-malaria"[Title/Abstract])) OR (((hydroxychloroquine*[Title/Abstract]) OR HCQ[Title/Abstract]) OR Plaquenil[Title/Abstract])) OR (((chloroquine*[Title/Abstract]) OR CQ[Title/Abstract]) OR Aralen[Title/Abstract]))	421,605
3	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (((("Antiviral Agents"[MeSH Terms]) OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action])) OR (((((Hydroxychloroquine[Mesh]) OR Chloroquine[Mesh])) OR (((antimalari*[Title/Abstract]) OR "anti-malarial"[Title/Abstract]) OR "anti-malarials"[Title/Abstract]) OR "anti-malaria"[Title/Abstract])) OR (((hydroxychloroquine*[Title/Abstract]) OR HCQ[Title/Abstract]) OR Plaquenil[Title/Abstract])) OR (((chloroquine*[Title/Abstract]) OR CQ[Title/Abstract]) OR Aralen[Title/Abstract]))	3,033
4	#3 AND ("2020/04/22"[PDAT] : "2020/05/25"[PDAT])	370

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	131
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	13
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	107
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	
1		
#6	""2019 novel coronavirus""	15
#7	coronavir*	301
#8	coronavirus*	3
#9	""corona virus""	31
#10	""virus corona""	0
#11	""corono virus""	5
#12	""virus corono""	0
#13	hcov*	9
#14	""COVID-19""	292
#15	covid19*	25
#16	""covid 19""	292
#17	""2019-nCoV""	7
#18	cv19*	0
#19	""cv-19""	10
#20	""cv 19""	10
#21	""n-cov""	13
#22	ncov*	42
#23	""sars-cov-2""	21
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	86
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	179
#26	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	179
#27	""SARS-CoV""	25
#28	""SARS Cov""	25
#29	""sars-coronavirus""	16
#30	""severe acute respiratory syndrome""	182
#31	hcov	8
#32	""mers-cov""	1
#33	""mers cov""	1
#34	""middle east respiratory syndrome""	27
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	613
#36	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	377
#37	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees	1063
#38	(hydroxychloroquine* OR HCQ OR Plaquenil)	1144
#39	(chloroquine* OR CQ OR Aralen)	2225
#40	(antimalari* OR ""anti-malarial"" OR ""anti-malarials"" OR ""anti-malaria"")	2843
#41	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	5295
#42	#35 AND #41	102
#43	#42 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and May 2020	91

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

Límite de fecha de búsqueda: 18 de mayo 2020

Términos	Ítems
mj:("Chloroquine" OR "Hydroxychloroquine") AND year_cluster:("2020")	47
seleccionados	8

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS

Fecha de búsqueda: 18 de mayo 2020

Términos	Ítems
(Hydroxychloroquine OR Chloroquine OR "antimalarial" OR "antimalarials" OR Plaquenil)	51
Seleccionados	8

medRxiv

Límite de fecha de búsqueda: del 22 de abril 2020 al 18 de mayo 2020

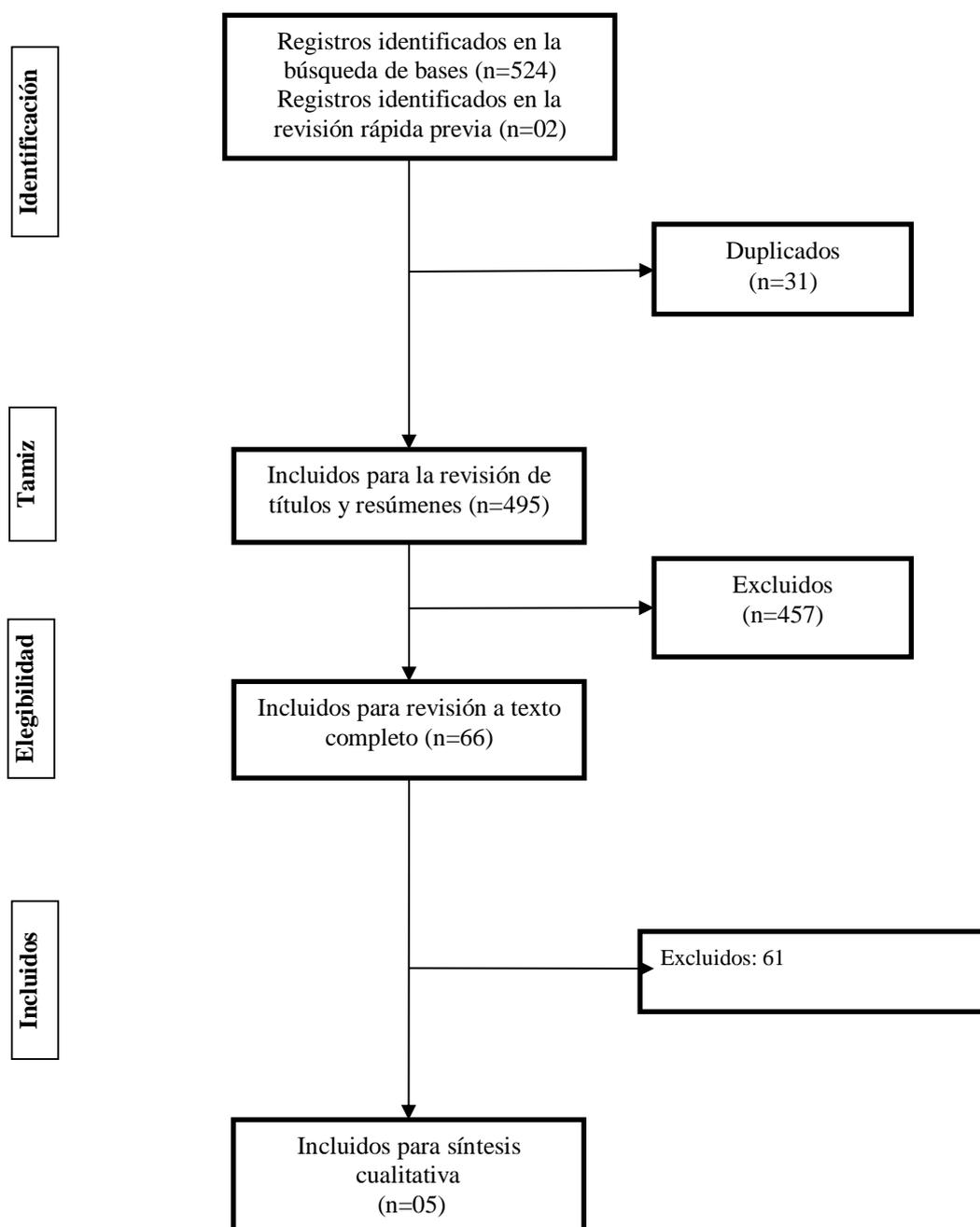
Términos	Resultado
(COVID-19 OR coronavirus) AND (Hydroxychloroquine OR Chloroquine)	170
Seleccionados	22

Google Scholar

Fecha de búsqueda: 18 de mayo 2020

Términos	Resultado
("COVID-19" OR coronavirus OR "sars-cov-2") AND ("Antiviral Agents" OR (Hydroxychloroquine OR Chloroquine OR "antimalarial" OR "antimalarials" OR Plaquenil OR Aralen) Intervalo específico: 2020 Ordenado por relevancia	16800
Revisados los primeros 400 resultados y se seleccionaron:	25

Anexo 02: Flujograma de identificación y selección de estudios.



Anexo 03. Evaluación del riesgo de sesgo.

Evaluación del Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane(Higgins et al., 2011b).

Tang et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	El EC es randomizado, secuencia aleatoria generada por computadora. Aleatorización estratificada según severidad. A pesar del desbalance a favor de la intervención ya que los grupos no fueron comparables en el número de casos leves y moderados, no se evidenció diferencias entre los grupos en los desenlaces.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Se utilizaron sobres cerrados numerados secuencialmente	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	Desenlace: conversión negativa de SARS-CoV-2 (28días). El estudio fue de etiqueta abierta, pero no se espera que hay influenciado en los resultados	Bajo riesgo
	Desenlace: Mejoría de los síntomas	Alto riesgo
	Desenlace: Seguridad El estudio fue de etiqueta abierta	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Desenlace: conversión negativa de SARS-CoV-2 (28días). El estudio fue de etiqueta abierta, pero no se espera que hay influenciado en los resultados	Bajo riesgo
	Desenlace: Mejoría de los síntomas	Alto riesgo
	Desenlace: Seguridad El estudio fue de etiqueta abierta.	Alto riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se reportaron los desenlaces en la población por intención a tratar.	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	Se describe los desenlaces que no fueron reportados y se justificaron los motivos.	Bajo riesgo
Otros sesgos	La frecuencia de co-intervenciones fue similar entre ambos grupos.	Bajo riesgo

Evaluación del Riesgo de sesgo estudio no randomizado mediante la Herramienta ROBINS-I (Sterne et al., 2016)

Mehra et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	El estudio es no randomizado y retrospectivo. Se controló los factores de confusión utilizando puntuación de propensión), aunque existe el riesgo potencial de sesgo por factores de confusión no medidos o ingresados para el ajuste (ejemplo, hospital participante, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento, etc.).	Moderado
Sesgo en la selección de participantes	Los participantes elegibles fueron incluidos.	Bajo
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron debidamente definidos, pero de forma retrospectiva.	Moderado
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Se reportó un uso de antivirales del 40.5%. El análisis consideró el ajuste por este factor.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	Los desenlaces se reportan en todos los sujetos, el periodo de seguimiento no fue especificado	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No se considera que conocer la intervención haya influenciado en los resultados. Es probable que la medición del desenlace de seguridad (arritmias ventriculares) fuera efectuada en mayor grado para la intervención.	Moderado (mortalidad y necesidad de ventilación mecánica) Serio (otros desenlaces)
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se reportaron los desenlaces según lo señalado en los métodos.	Bajo
Sesgo global		Moderado

Magagnoli et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	El estudio es no randomizado y retrospectivo. Se observó un desbalance entre los grupos en relación a saturación de oxígeno, ALT, AST, bilirrubina, leucocitos, linfocitos, PCR, enfermedad cerebrovascular. Si bien se reportó el estimado del efecto ajustado (HRa) para los desenlaces (ajustado según comorbilidades, tratamiento, alteraciones clínicas y laboratoriales y que se usó puntuación de propensión), la información es limitada respecto al método utilizado para el control de confusores, y existe el riesgo potencial de sesgo por factores de confusión no medidos	Moderado

Sesgo en la selección de participantes	Las características basales (comorbilidad, severidad) pudieron influenciar en que un sea seleccionado para uno u otro brazo de estudio, aunque se realizaron ajuste por estos factores al reportar el desenlace.	Moderado
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos retrospectivamente según codificación de la administración de la intervención disponible en el registro. No hay información sobre la dosis, duración recibida ni el momento de inicio.	Moderado
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	50 pacientes del grupo control (31.7%) recibieron azitromicina. Resto de co-intervenciones no han sido especificadas. Sólo dice que todos recibieron tratamiento de soporte estándar. No se puede garantizar que las co-intervenciones fueron administradas de forma similar o equivalente entre los grupos.	Serio
Sesgo por datos incompletos	Los desenlaces de mortalidad y requerimiento de ventilación se reportan en todos los sujetos, el periodo de seguimiento no fue especificado	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No se considera que conocer la intervención haya influenciado en el desenlace de mortalidad, ni en la necesidad de ventilación y es probable que la medición fuera similar entre los grupos.	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se reportaron los desenlaces según lo señalado en los métodos.	Bajo
Sesgo global		Serio

Mallat et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	El estudio es no randomizado y retrospectivo. Se observó un desbalance entre los grupos en relación a presencia de comorbilidad (17% vs 54.5%) y en los niveles de dímero D, que fueron mayores en el grupo sin HCQ. Resto de marcadores inflamatorios no reflejan diferencias importantes entre los grupos. La neumonía (47.8% vs 27.3%) fue más frecuente en el grupo HCQ, no es claro cuántos pacientes en cada grupo tenían neumonía al ingreso y cuántos la desarrollaron durante la hospitalización. El estudio sólo incluyó en el análisis multivariado a la presencia de neumonía y síntomas. Se eligió la regresión lineal múltiple para una variable tiempo hasta el evento (negativización del RT-PCR)	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Las características basales (comorbilidad, severidad) pudieron influenciar en que un sea seleccionado para uno u otro brazo de estudio así como en el desenlace. No se ajustó por estas variables	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos, pero se efectuó de forma retrospectiva según lo registrado en la historia clínica.	Moderado
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	La proporción de oxigenoterapia fue similar entre ambos grupos. Se señala que el tratamiento fue tolerado.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	Los desenlaces se reportan en todos los sujetos.	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No se considera que conocer la intervención haya influenciado en el desenlace de negativización del RT-PCR ni en los valores de los marcadores inflamatorios, ni en los desenlaces clínicos reportados	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se reportaron los desenlaces según lo señalado en los métodos.	Bajo
Sesgo global		Serio

Gautret et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	No se controló por factores de confusión. La edad no fue similar entre los dos grupos y los participantes tenían desde cuadros asintomáticos hasta neumonía. No se midieron otros factores pronóstico.	Crítico
Sesgo en la selección de participantes	Se incluyó como grupo control a aquellos participantes que: a) rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión (alergia o contraindicaciones, aplicable sólo en el centro de estudio de Marsella) y b) Eran tratados en los centros de Niza, Aviñón y Brianzón. Es posible que la selección de los participantes estuviera relacionada a la intervención y al desenlace.	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se puede garantizar que las co-intervenciones fueron administradas de forma similar o equivalente entre los grupos. La administración de azitromicina únicamente fue dada a 6 pacientes que recibían además hidroxiclороquina. Los participantes del grupo de intervención y control fueron manejados en distintos centros, no es posible descartar potenciales diferencias en el manejo de los pacientes y las condiciones entre los centros y el estudio no brinda información respecto a todas las co-intervenciones.	Serio
Sesgo por datos incompletos	6 pacientes que recibieron la intervención fueron excluidos del análisis (03 pacientes transferidos a cuidados intensivos, un paciente falleció al tercer día del enrolamiento, otro solicitó su alta voluntaria y en un paciente se suspendió hidroxiclороquina debido a náuseas).	Serio
Sesgo en la medición del desenlace	Para la medición del desenlace se tomaron muestras de hisopado nasofaríngeo y se realizó RT-PCR en ambos grupos	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Otros desenlaces considerados no fueron reportados: seguimiento clínico (no se precisó su definición operacional y sólo se señala que estuvo basado en la temperatura corporal, frecuencia respiratoria, estadía prolongada en el hospital y mortalidad) y eventos adversos.	Serio
Sesgo global		Crítico

Anexo 04. Perfil de Evidencia GRADE

Pregunta: Hidroxicloroquina o Cloroquina comparado con No usarlas para Infección asintomática y casos leves de COVID-19

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidroxicloroquina o Cloroquina	No usarlas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Negativización del RT-PCR (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios ¹	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	75 participantes	75 participantes	HR 0.85 (0.58 a 1.23) [Negativización del RT-PCR]	53 menos por 1000 (de 191 menos a 60 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							85.4% (mediana de tiempo: 8 días)	81.3% (mediana de tiempo: 7 días)		53 menos por 1000 (de 191 menos a 60 más)		
Mejoría de los síntomas (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios ¹	serio ^c	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	Proporción de pacientes con mejoría de síntomas de 59.9% versus 66.6%, Diferencia de -6.6% IC 95% -41.3% – 28.0%)		⊕○○○	MUY BAJA	IMPORTANTE	
Admisión a UCI												
2	estudios observacionales ^{2,3}	extremely serious ^d	serio ^e	no es serio ^f	serio ^g	ninguno	En un estudio, que 3/26 (11,5%) pacientes que recibieron hidroxicloroquina fueron transferidos a UCI en comparación a 0/16. En otro estudio, ningún paciente tanto del grupo con hidroxicloroquina como del grupo control, fue ingresado a UCI (0/23 vs 0/11)		⊕○○○	MUY BAJA	CRÍTICO	

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidroxicloroquina o Cloroquina	No usarlas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Necesidad de ventilación mecánica												
1	estudios observacionales ⁴	serio ^h	no es serio	serio ^f	no es serio	ninguno	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina vs control: 20.4% vs 7.7%; • Hidroxicloroquina con macrólidos vs control: 20% vs 7.7%; • Cloroquina sola vs control: 21.6% vs 7.7%; • Cloroquina con macrólidos vs control: 21.5% vs 7.7%) 		⊕⊕○○ BAJA		CRÍTICO	
Mortalidad (todas las causas)												
1	estudios observacionales ⁴	serio ^h	no es serio	serio ^f	no es serio	ninguno	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina vs control: 18.0% vs 9.3%, HR: 1.34 IC 95% 1.22–1.46; • Hidroxicloroquina con macrólidos vs control: 23.8% vs 9.3%, HR: 1.45 IC 95% 1.37–1.53; • cloroquina sola vs control: 16.4% vs 9.3%, HR: 1.37 IC 95% 1.22–1.53; • cloroquina con macrólidos vs control: 22.2% vs 9.3%, HR: 1.367 IC 95% 1.27–1.47 • El riesgo fue mayor con la terapia combinada con macrólidos 		⊕⊕○○ BAJA		CRÍTICO	
Efectos adversos												
1	ensayos aleatorios ¹	serio ^c	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	<ul style="list-style-type: none"> • 30% vs 8.8%, diferencia calculada de 21.3% IC 95% 8.9% vs 33.6%). • El evento adverso reportado con mayor frecuencia en el grupo hidroxicloroquina fue diarrea (10% vs 0%) • La hidroxicloroquina se suspendió en un paciente debido a visión borrosa transitoria y se ajustó para dar una dosis más baja en un paciente que informó sed. • 02 eventos adversos serios con HCQ vs 0 en el grupo control 		⊕○○○ MUY BAJA		CRÍTICO	

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidroxicloroquina o Cloroquina	No usarlas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Arritmia ventricular

1	estudios observacionales ⁴	muy serio ⁱ	no es serio	serio ^f	no es serio	ninguno	<ul style="list-style-type: none"> • hidroxycloroquina vs control: 6.1% vs 0.3%, HR: 2.37 IC 95% 1.94–2.90; • hidroxycloroquina con macrólidos vs control: 8.1% vs 0.3%, HR: 5.11 IC 95% 4.11–5.98; • cloroquina sola vs control: 4.3% vs 0.3%, HR: 3.56 IC 95% 2.76–4.60; • cloroquina con macrólidos vs control: 6.5% vs 0.3%, HR: 4.01 IC 95% 3.34–4.81 • El riesgo fue mayor con la terapia combinada con macrólidos 	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	---------------------------------------	------------------------	-------------	--------------------	-------------	---------	---	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- Los pacientes correspondieron a casos leves y moderados, estuvieron hospitalizados, el tiempo entre el inicio de síntomas y el tratamiento fue de 17 días.
- El estudio fue finalizado de forma anticipada, no alcanzó el tamaño muestral requerido.
- El estudio fue de etiqueta abierta, y es posible que el conocimiento de la asignación haya influenciado en el reporte y medición de este desenlace
- Un estudio presentó riesgo de sesgo crítico (sesgo de selección, factores de confusión, desviaciones del tratamiento, datos incompletos y sesgo en el reporte de los resultados. Otro estudio fue calificado como riesgo de sesgo serio (factores de confusión, selección)
- Los estudios muestran resultados discordantes.
- La administración se realizó en el entorno hospitalario. Correspondieron a casos leves y moderados
- Escaso tamaño muestral y número de eventos
- Riesgo de sesgo moderado: existe el riesgo potencial de sesgo por factores de confusión no medidos y los grupos de intervención y control fueron debidamente definidos pero de forma retrospectiva.
- Riesgo de sesgo por factores de confusión no medidos, los grupos de intervención y control fueron definidos retrospectivamente, sesgo en la medición del desenlace ya que es probable que fuera efectuada en mayor grado para la intervención.

Referencias

- Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Xiao, W., Liu, S., Chen, E., Chen, W., Wang, X., Yang, J., Lin, J., Zhao, Q., Yan, Y., Xie, Z., Li, D., Yang, Y., ... Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>

2. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., Hocquart, M., Eldin, C., Finance, J., Vieira, V. E., Tissot-Dupont, H. T., Honoré, S., Stein, A., Million, M., ... Raoult, D. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101663. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
3. Mallat, J., Hamed, F., Balkis, M., Mohamed, M. A., Mooty, M., Malik, A., Nusair, A., & Bonilla, F. (2020). Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. *MedRxiv*, 2020.04.27.20082180. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082180>
4. Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180)