

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Efectividad y seguridad del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID-19.

ENERO DE 2021

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – Minciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

De la Pava Cortes, Iván Camilo. Fisioterapeuta, MSc. Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

López-Romero Luis Alberto, Enfermero, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud–IETS.

León-Guzmán, Erika. Odontóloga, Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud IETS.

Revisores

Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita la evaluación

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social (Fondo de Gestión del riesgo de desastres)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

De la Pava C, López L, León E, Revisión sistemática de la literatura: Efectividad y seguridad del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID-19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2021.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
2021.

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas.....	4
1. Introducción.....	5
1.1. Descripción de la condición	6
1.2. Intervención.....	6
2. Alcance y objetivos.....	8
2.1. Objetivo General.....	8
3. Pregunta de la revisión	8
4. Metodología.....	10
4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura	10
4.2. Búsqueda de la información	10
4.3. Tamización, selección y extracción.....	12
4.4. Evaluación de calidad.....	13
4.5. Extracción de datos	13
5. Resultados	15
5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados.....	15
5.2. Calidad de la evidencia.....	22
5.3. Síntesis de la evidencia	22
6. Discusión.....	28
7. Conclusiones.....	30
8. Bibliografía	31
9. Anexos	37
Anexo 1 Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	37
Anexo 2. Diagrama PRISMA	42
Anexo 3. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión	43
Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	46
Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE.....	50

Lista de abreviaturas y siglas

ACE 2:	Enzima convertidora de angiotensina 2
ARN	Ácido ribonucleico
AZ:	Azitromicina
COVID -19:	Enfermedad por coronavirus 2019
CQ:	Cloroquina
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
FBX	Febuxostat
FDA:	Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos
HCQ:	Hidroxiclороquina
IC	Intervalo de confianza
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio (Middle East Respiratory Syndrome)
OR	Odds ratio
PRC	Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction)
PRISMA	Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
RoB-2	Herramienta de riesgo de sesgo en ensayos aleatorios (Risk of Bias in Randomized Trials)
ROBINS-I	Herramienta de Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios (Risk Of Bias In Non-randomized Studies)
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (Reverse transcription polymerase chain reaction)
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-2:	Síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2
SDRA:	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
SOC	Cuidado estandar (Standar of Care)
TAC	Tomografía Axial Computarizada
UCI:	Unidad de cuidado intensivo

1. Introducción

Durante el siglo XXI, la comunidad científica ha estudiado los coronavirus, una familia de virus de cadena simple de ARN presentes en los vertebrados (1), los investigadores se enfrentaron varias veces a la cuestión de la novedad del coronavirus, incluidas dos veces en las que se introdujo una enfermedad grave o incluso potencialmente mortal en los seres humanos a partir de un virus de reservorio zoonótico. Esto sucedió en Foshan – China en 2002 y 2003 con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (2–4) y en la península arábiga en el 2012 con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (5,6). Cada vez, el patógeno se llamó inicialmente un nuevo coronavirus humano, como fue el caso del nuevo síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2) durante el brote actual, no obstante, este problema se resolvió mediante la clasificación familiar basada en la secuencia (7).

El 31 de diciembre de 2019, se reportó un grupo de casos de neumonía atípica de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan – China, posteriormente se identificó el agente causante como el Coronavirus (8). La capacidad del nuevo SARS-CoV-2 para infectar huéspedes humanos y transmitirse entre estos (9), hizo que evolucionara rápidamente a una pandemia mundial con más de 92,5 millones de casos confirmados en el mundo a 15 de enero de 2021 (<https://covid19.who.int/>).

La mayoría (aproximadamente el 80%) de los casos de enfermedad por Coronavirus (COVID-19) desarrollan una afección leve, un porcentaje menor (aproximadamente el 15%) de los pacientes requieren hospitalización y algunos desarrollan una afección grave (aproximadamente el 5%) que requiere ventilación mecánica en las primeras 24 horas de hospitalización (7). En la actualidad se han provocado más de 2 millones de muertes asociadas al COVID-19 en todo el mundo (<https://covid19.who.int/>) (9).

A nivel mundial la capacidad de los sistemas de salud para ofrecer atención a los pacientes diagnosticados con COVID-19 depende de la capacidad de las unidades de cuidados intensivos (UCI) y los departamentos de emergencia, los cuales han tenido que adaptarse a los requisitos adicionales provocados por el aumento del volumen de pacientes durante la pandemia (9). Esto es de vital importancia considerar la alta ocupación de las UCI que se observa comúnmente en muchos países (10) y el hacinamiento en los servicios de urgencias reconocido desde hace mucho tiempo, lo cual ha generado un impacto negativo en los resultados de los pacientes (11–13). Además del aumento de la demanda de los servicios de salud en el comienzo de la pandemia, el tratamiento de los pacientes con COVID-19 fue de soporte básico y el tiempo de recuperación se estimó en alrededor de 3 a 6 semanas para los pacientes en estado crítico (14).

En la emergencia sanitaria generada por COVID-19, se ha reportado el uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes infectados, bajo la incertidumbre de su seguridad y efectividad (15). Sin embargo, a partir de datos preliminares de estudios *in vitro* y series de casos, la FDA (Food and Drug Administration) ha autorizado el uso de fosfato de cloroquina y el sulfato de hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19, argumentando que los beneficios conocidos y potenciales superan los riesgos. También, se menciona que no existe una alternativa adecuada, aprobada y disponible para el uso de emergencia de COVID-19 (16).

1.1. Descripción de la condición

El COVID-19 es causado por el SARS-CoV-2. La infección por SARSCoV-2 puede ser asintomática o puede causar un amplio espectro de síntomas, como síntomas leves de infección del tracto respiratorio superior y sepsis potencialmente mortal (17). Este virus tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y unas espigas que lo distinguen, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar (18).

Al comienzo de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína espiga estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) (19). De manera similar a otras enfermedades virales respiratorias, como la influenza, puede ocurrir linfopenia profunda en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV 2 infecta y mata las células de linfocitos T. Además, la respuesta inflamatoria viral, que consiste en la respuesta inmune innata y adaptativa, altera la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos (17).

En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y desencadenando un influjo de monocitos y neutrófilos. Los estudios de autopsia han mostrado un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que se infiltran en los espacios aéreos, además de inflamación endotelial (20). Se desarrollan edemas e infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales que aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en las imágenes por tomografía computarizada. A continuación, se produce un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con formación de membrana hialina, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de fase temprana (20). El angioedema pulmonar puede contribuir a la enfermedad (21). y la disminución en la capacidad de difusión de oxígeno, estos son rasgos característicos de COVID-19 (17).

En el COVID-19 severo se produce una activación excesiva de la coagulación y alta demanda de los factores de coagulación (22,23). Los tejidos pulmonares inflamados y las células endoteliales pulmonares pueden dar lugar a la formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones arteriales trombóticas en pacientes críticos (24). El desarrollo de sepsis viral causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección, puede contribuir aún más al fallo multiorgánico(17).

1.2. Intervención

La cloroquina es una conocida 4-aminoquinolina que se ha utilizado clínicamente como un medicamento antipalúdico, también se usa para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico debido a su actividad inmuno-moduladora. Ha mostrado presentar una amplia gama de efectos antivirales y antiinflamatorios, por lo que se presentó como una alternativa de tratamiento en los pacientes con COVID-19. La Hidroxicloroquina se diferencia de la Cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo en el extremo de su cadena lateral. Se considera que su actividad es similar a la de Cloroquina, y su uso actual es creciente, fundamentalmente debido a su mejor perfil de seguridad (25,26).

1.3. Justificación de esta revisión sistemática de la literatura

Durante las primeras fases de la pandemia por COVID-19, la reutilización de medicamentos utilizados para otras indicaciones representó una de las pocas opciones disponibles para combatir este virus (27). Los ensayos clínicos proporcionan evidencia vital para establecer la eficacia y seguridad de nuevas intervenciones o nuevas indicaciones para intervenciones existentes. Sin embargo, para que sean informativos, deben diseñarse e implementarse siguiendo estándares para garantizar evidencia válida y significativa (28). La evidencia significativa implica definir resultados que comprenden los posibles beneficios (eficacia / efectividad) y daños (seguridad) de los tratamientos bajo investigación (29). Además, los resultados de eficacia / efectividad deben representar resultados clínicamente significativos que midan directamente cómo se siente, funciona o sobrevive un paciente (30).

Asimismo, los resultados de seguridad son esenciales para definir el valor de una intervención de tratamiento para los proveedores de atención médica, los pacientes y los sistemas de salud. A pesar de la importancia de encontrar un tratamiento que mitigue o cure eficazmente a los pacientes diagnosticados con COVID-19, es fundamental definir y detectar de manera adecuada los posibles eventos adversos de las opciones de tratamiento que se están investigando. Existen directrices y requisitos legales para los protocolos de ensayos clínicos para planificar la recopilación de datos de eventos adversos, ya sea aplicando enfoques de evaluación sistemáticos o no sistemáticos (29,31).

La revisión sistemática de la literatura busca determinar la efectividad y seguridad para el uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina en COVID-19, en este proceso es de vital importancia conocer el estado actual de la literatura científica y acercar los resultados de esta a la práctica clínica, generando recomendaciones para los profesionales de ciencias de la salud e Instituciones Prestadoras de Servicios a nivel nacional.

2. Alcance y objetivos

2.1. Objetivo General

Evaluar la efectividad y seguridad del uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina en el tratamiento del SARS-CoV-2/COVID-19.

3. Pregunta de la revisión

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19?

A continuación, se desarrolla la metodología PICO (Tabla 1), con el objetivo de describir las temáticas de la revisión sistemática.

Tabla 1. Pregunta de la revisión sistemática en estructura PICO.

P	Pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19
I	Cloroquina o hidroxiclороquina
C	Placebo, tratamiento estándar, otros fármacos (Lopinavir/ritonavir)
O	<u>Efectividad clínica</u> Aclaramiento viral, estancia hospitalaria, transferencia Unidad Cuidado Intensivo (UCI), negativización de prueba PCR, alta hospitalaria, mortalidad, Aclaramiento pulmonar con Tomografía computarizada (TC). <u>Seguridad</u> Eventos adversos (serios y no serios).
P: Población I: Intervención C: Comparador O: Desenlaces (del inglés “outcome”)	

Fuente: Elaboración IETS.

4. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en ensayos clínicos incluyendo todos los tipos dentro de este diseño metodológico. El protocolo de investigación fue radicado el día 07 del mes de enero de 2021, en el portal internacional de registros de revisiones sistemáticas de la Universidad de York (PROSPERO: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), el protocolo no presentó cambios durante su aplicación.

4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos, tanto aleatorizados como no aleatorizados, este último diseño puede ser útil en esta revisión, debido a que por las presiones por falta de herramientas terapéuticas durante la pandemia se pudo recurrir a este diseño.
- Publicaciones en Alemán, Inglés, Portugués, Francés y Español.

Criterios de exclusión

- Artículos que estén en estado previo a la publicación (sin revisión par).
- Artículos que utilicen la HCQ como tratamiento profiláctico.
- Documentos que no se encuentren en texto completo.
- Protocolos de ensayos clínicos.

4.2. Búsqueda de la información

Se realizará una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (32). Se definieron los siguientes términos para realizar las búsquedas de la literatura (Tabla 2).

Tabla 2 Términos búsqueda DeCS y MeSH utilizados.

Categoría	Términos DeCS	Términos MESH
Población	Coronavirus	Coronavirus
	Virus del SRAS	SARS Virus
	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2
	Infecciones por coronavirus	Coronavirus Infections
		COVID-19
Intervención	Cloroquina	Cloroquine
	Hidroxiclороquina	Hydroxychloroquine
Resultados	Efectividad	Comparative Effectiveness Research
	Seguridad	Safety

Se realizó búsquedas de la literatura en las bases de datos:

- Medline – OVID.
- Embase – OVID.
- Epistemonikos.
- LILACS – Biblioteca Virtual en Salud.
- Cochrane Library
- Clinical trials

Para buscar literatura gris se realizó la búsqueda en Google Académico. Se aplicaron filtros de idioma con Alemán, Inglés, Portugués, Francés y Español; también se aplicó filtro de fecha desde el 01/01/2020 hasta la actualidad (fecha donde se realizó la búsqueda 21/12/2020) y se filtraron los ensayos clínicos de todos los tipos, las estrategias de búsqueda utilizadas en función de las bases de datos se encuentran en el Anexo 1.

4.3. Tamización, selección y extracción

Tamización de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan (33), donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos; posteriormente se realizó un proceso de eliminación de duplicados.

La tamización inicial, se hizo mediante la lectura de título y resumen y estuvo a cargo de 2 revisores independientes (LL, CDP), los desacuerdos fueron resueltos por consenso en conjunto con un tercer revisor (EL). Usando un título estandarizado y un formulario de resumen, se realizó un ejercicio piloto para calibrar y probar el formulario de revisión.

Selección de estudios

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad descritos anteriormente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias seleccionadas previamente en la tamización y se procedió a lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores (LL, CDP). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. El proceso completo de tamización y selección utilizado, se presentará empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración PRISMA (34), ver Anexo 2. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentarán junto con la respectiva justificación de su exclusión en el

Anexo 3.

Extracción de la información

Se diseñó un formulario de recopilación de datos en Excel, para obtener información relevante, de los estudios incluidos. Los datos fueron extraídos por dos revisores de forma independiente.

Los datos extraídos de cada estudio incluido serán:

- Autor principal
- Año de publicación
- Lugar de estudio (país).
- Diseño del estudio
- Población
- Tamaño de la población
- Estrategia de mitigación o contención evaluada (intervención)
- Comparador
- Desenlaces medidos (primarios y secundarios)
- Resultados estadísticos
- Conclusiones
- Limitaciones

4.4. Evaluación de calidad

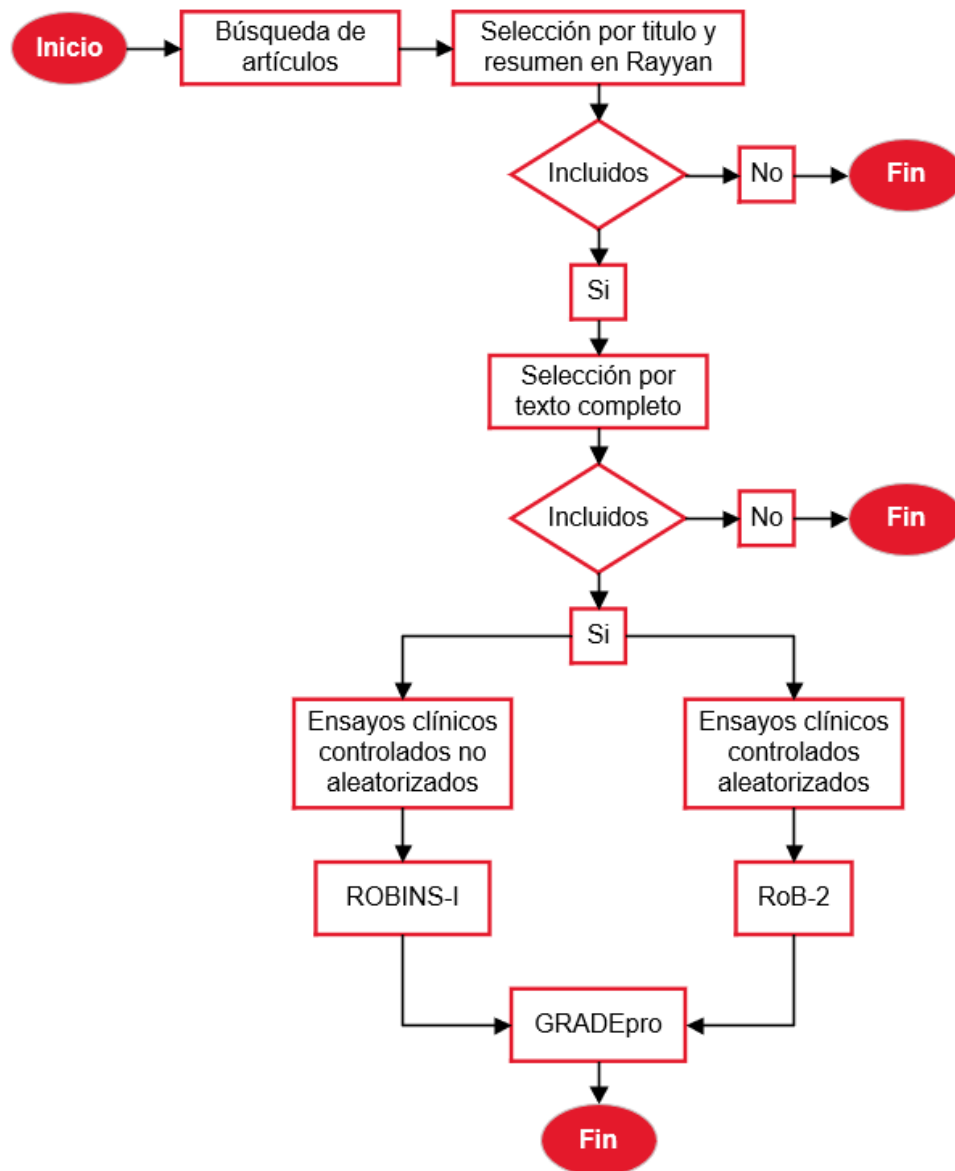
En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo RoB-2 (35), para los ensayos clínicos no aleatorizados se utilizó ROBINS-I (36).

4.5. Extracción de datos

La extracción de datos de la revisión sistemática de la literatura se realizó siguiendo el flujograma que se muestra en la

Figura 1. Este proceso se inició determinando los términos y operadores booleanos de la búsqueda y se finalizó realizando la evaluación en el Software GRADEpro (37).

Figura 1. Flujograma de extracción de datos





4.6 Síntesis cualitativa y cuantitativa

Los resultados de las publicaciones se organizaron en la tabla 1 y se realiza síntesis narrativa de la información encontrada, de acuerdo con los comparadores y desenlaces.

Se desarrolló meta análisis para la síntesis cuantitativa de los desenlaces críticos reportados en los estudios, se reportan gráficas de bosque para cada desenlace y en caso de considerar subgrupos estos se muestran en el mismo. Se explora según desenlace análisis de efectos fijos y aleatorios. Adicionalmente se reportan las medidas ponderadas según medida reportada en los estudios (RR, Diferencia de Medias, etc). Se reporta el valor de I^2 para explorar la heterogeneidad (valor de significancia estadística 0,10 como lo recomienda el grupo Cochrane).

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados

De 736 documentos identificados se excluyeron 345 por duplicados, se generó este alto número de duplicados debido a la búsqueda por Google Académico, donde se obtuvo varios artículos extraídos por las bases de datos convencionales en ciencias de la salud. Se analizaron 391 referencias por título y resumen, donde se excluyeron 338 referencias para obtener 53 artículos que se revisaron en texto completo, de estos se excluyeron 36 y finalmente se incluyeron 17 estudios en esta revisión sistemática. Este proceso se encuentra descrito en el diagrama PRISMA (anexo 2). Los estudios incluidos se dividieron en función de las comparaciones entre el grupo de intervención y el grupo control, como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3 Comparación de la intervención y número de artículos

Comparación de la intervención	Número de artículos
HCQ vs Cuidado estándar	5 artículos
HCQ + Cuidado estándar vs Cuidado estándar	4 artículos
HCQ vs Placebo	4 artículos
HCQ vs Azitromicina	2 artículos
HCQ vs Febuxostat (FBX)	1 artículo
CQ vs Lop/Rit	1 artículo



CQ dosis alta + SOC vs CQ dosis bajas + SOC	1 articulo
---	------------

Es importante anotar que el estudio desarrollado por Omrani et al. (38) fue un estudio con tres brazos con las siguientes intervenciones: HCQ sola, HCQ más Azitromicina y Placebo por este motivo este artículo se analizó en el grupo de HCQ vs Placebo, como también en el grupo de HCQ vs Azitromicina. Es importante destacar que se incluyó el artículo de Borba et al. (39) donde se compara CQ en bajas y altas dosis, así mismo, este ensayo clínico aleatorizado mostró hallazgos relevantes en cuanto a los efectos adversos de las altas dosis donde se reportó una incidencia 18,9% en CQ comprado con el 11,1% del grupo de CQ de bajas dosis.

En la búsqueda realizada en clinicaltrials.gov, con las estrategias que se encuentra en el Anexo 1, se encontraron 20 artículos los cuales se describen en la Tabla 4. Los artículos incluidos se encuentran en la Tabla 5 y los estudios excluidos con sus razones de exclusión se encuentran en el Anexo 3.

Tabla 4. Estudios reportados por clinical trials.

Numero NCT	Titulo	Estado	URL
NCT04353336	Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Treatment	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353336
NCT04303507	Chloroquine/ Hydroxychloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303507
NCT04420247	Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Treating Pneumonia Caused by SARS-Cov-2 - COVID-19	Terminado	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04420247
NCT04345419	Remdesivir vs Chloroquine in Coronavirus Disease	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345419
NCT04351724	Austrian CoronaVirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19)	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351724
NCT04342221	Hydroxychloroquine for COVID-19	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04342221
NCT04335305	Checkpoint Blockade in COVID-19 Pandemic	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335305
NCT04346667	Post-Exposure Prophylaxis for Asymptomatic SARS-CoV-2 COVID-19 Patients With chloroquinE Compounds	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346667
NCT04351191	PRophylaxis of Exposed COVID-19 Individuals With Mild Symptoms Using choloroquinE Compounds	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351191
NCT04344951	Chloroquine Phosphate Against Infection by the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): The HOPE Open-Label, Non Randomized Clinical Trial	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344951
NCT04384380	Efficacy and Tolerability of Hydroxychloroquine in Adult Patients With COVID-19	Terminado	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384380
NCT04341727	Hydroxychloroquine,Hydroxychloroquine,Azithromycin in the Treatment of SARS CoV-2 Infection	Suspendido	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341727
NCT04323345	Efficacy of Natural Honey Treatment in Patients With Novel Coronavirus	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323345
NCT04321278	Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II)	Terminado	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321278
NCT04398004	Anti-inflammatory Clarithromycin for Improving COVID-19 Infection Early	Terminado	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398004
NCT04501783	Study of Efficacy and Safety of TL-FVP-t vs. SOC in Patients With Mild to Moderate COVID-19	Activo no reclutando	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501783
NCT04325893	Hydroxychloroquine Versus Placebo in COVID-19 Patients at Risk for Severe Disease	Terminado	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04325893
NCT04353037	PATCH 2&3:Prevention & Treatment of COVID-19 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) With Hydroxychloroquine	Reclutamiento	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353037
NCT04363866	Assessing Hydroxychloroquine in Patients With SARS-CoV-2 (COVID-19)	Retirado	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363866
NCT04359316	Azithromycin in Hospitalized COVID-19 Patients	Aun no reclutando	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359316



Tabla 5 Lista de artículos incluidos.

Autor, Año	Lugar de estudio (país)	Diseño del estudio	Población	Tamaño de la población	Intervención	Comparador	Desenlaces medidos (primarios y secundarios)	Resultados estadísticos (Medida - efecto/Valor de p)	Financiamiento
Abd-El-salam S, 2020 (40)	Egipto	Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico	Pacientes admitidos en un hospital de tercer nivel, con sospecha o confirmación de COVID-19.	n:194	HCQ más cuidado estándar. n:97.	Cuidado estándar n:97.	Primario: Severidad de la enfermedad después de 28 días. Secundarios: Duración en la obtención de una PCR negativa Duración hasta el mejoramiento clínico Duración hasta la salida del hospital.	Primario: Categoría recuperados p:0,06 y para quienes requirieron UCI el valor de p:0,83. Secundarios: p:0,11 p:0,80 p:0,52.	Departamento de Medicina Tropical y Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Tanta.
Chen C.P, 2020 (41)	Taiwán	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Pacientes que acudieron a hospitales públicos de Taiwán, con rRT-PCR positiva para SARS-CoV-2.	n:33	HCQ más cuidado estándar n:21.	Cuidado estándar n:12.	Primario: Evaluar el tiempo hasta las evaluaciones negativas de rRT-PCR de la aleatorización Secundarios: Resolución de los síntomas clínicos (tiempo hasta la recuperación clínica)	Primario: HCQ 17(81%) y Cuidado estándar 9(75%) p. 0,71 Secundario: Diferencia de tratamiento (95% IC) Datos observados 4,9 (-36,5; 46,3), Media de mínimos cuadrados 5,1 (-37,1; 47,2)	Institutos Nacionales de Investigación en Salud, Centros para el Control de Enfermedades de Taiwán.
Self W.H. 2020 (42)	Estados Unidos	Ensayo clínico multicéntrico, ciego y aleatorizado	Adultos (≥18 años) que fueron hospitalizados durante menos de 48 horas con infección por SARS-CoV-2 confirmada.	n:479	HCQ n:242.	Placebo n:237.	Primario: Estado clínico 14 días evaluada con una escala ordinal de 7 categorías. Secundarios: Puntuaciones en la escala de resultados COVID a los 2, 7 y 28 días Mortalidad a los 14 y 28 días Tiempo de recuperación en días Días sin hospitalización Días sin oxígeno Días sin UCI Días sin ventilador Días sin vasopresores Paro cardíaco tratado con RCP	Primario: OR (95% IC) 1.02 (0.73 a 1.42) Secundarios: OR (95% IC) 28 días 0.97 (0.69 a 1.38) 28 días 1.07 (0.54 a 2.09) 0.97 (0.69 a 1.35) 1,17 (0,85 a 1,61) 0,96 (0,68 a 1,34) 1,26 (0,84 a 1,88) 1,26 (0,76 a 2,08) 1,03 (0,61 a 1,72) 2.51 (0.78 a 8.12).	Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre
Ulrich R.J. 2020 (43)	Estados Unidos	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y aleatorizado	Pacientes con RT-PCR positiva dentro de las 72 horas antes de vincularse al estudio	n:128	HCQ n:67.	Placebo n:61.	Primario de eficacia: Proporción de sujetos que alcanzaron un criterio de valoración combinado de progresión grave de COVID-19 el día 14. Primario de seguridad:	Primario de eficacia: Enfermedad grave compuesta (día 14) b HCQ 11 (16,4) Placebo 6 (9,8) p 0,350 Primario de seguridad	Escuela de Medicina Grossman de la Universidad de Nueva York.



			y con algún síntoma para COVID-19.				<p>Incidencia acumulada de eventos adversos graves.</p> <p>Secundarios: Puntuación de gravedad clínica COVID-19, el resultado compuesto primario Cambios electrocardiográficos con intervalo QT corregido</p>	<p>HCQ 38 (56.7) Placebo 36 (59.0) p.933</p> <p>Secundarios: HCQ 13 (19,4) Placebo 6 (9,8) p 0,166</p> <p>HCQ 16.0 (30.0) Placebo 2.10 (25.3) p 0.029</p>	
Pan H. 2020 (WHO Solidarity) (44)	405 hospitales en 30 países.	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes tenían 18 años de edad o más, fueron hospitalizados con un diagnóstico de COVID-19.	n:11330 de estos, 1863 Se sometió a aleatorización.	HCQ n:954	Tratamiento estándar n:909	<p>Primario: Mortalidad hospitalaria</p> <p>Secundarios: Inicio de la ventilación mecánica</p>	<p>Primario: RR (95% IC) 1.09 (0.98 - 1.21)</p> <p>Secundarios: RR (95% IC) 1.19(0.89 – 1.59)</p>	Organización Mundial de la Salud.
Omrani A.S. 2020 (38)	Qatar	Ensayo clínico controlado con placebo con aleatorización ciega para tres brazos paralelos	Pacientes con SARS-CoV-2 PCR-positivo hombres y mujeres con síntomas leves o nulos.	n:456	G1: HCQ n:152	G2: Placebo n:152 y G3 HCQ más Azitromicina n:152	<p>Primario: Curación virológica (estado de PCR negativo) según lo evaluado el día seis.</p> <p>Secundarios: Curación virológica en el día 14</p>	<p>Se realizó análisis por intención de tratamiento. Los datos son n / N (%; IC del 95%) o mediana (IQR; IC del 95% para la mediana).</p> <p>Primario: HCQ 19/149 (12,8%; 7,9 - 19,2%) HCQ + AZ 16/152 (10,5%; 6,1 - 16,5%) Placebo 18 / 147 (12,2%; 7,4 - 18,7%) p 0.821.</p> <p>Secundarios: HCQ 42/146 (28,8%, 21,6 - 36,8%) HCQ + AZ 30/149 (20,1%, 14,0 - 27,5%) Placebo 45 / 143 (31,5%, 24,0 - 39,8%) p 0,072</p>	Hamad Medical Corporation (servicio de salud gubernamental del Estado de Qatar).
Huang M. 2020 (45)	China	Ensayo clínico aleatorizado	Los pacientes dieron positivo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR.	n: 22	CQ n: 10.	Lopinavir / Ritonavir n: 12.	<p>Primario: RT-PCR para medir resultados virológicos.</p> <p>Secundarios: Mejoramiento del TAC a los 14 días Resultados clínicos alta hospitalaria el día 14</p>	<p>Primario RR (95%IC): 1.09 (1 - 1.33)</p> <p>Secundarios RR (95%IC) 1.33 (1.00 - 2.00) 2 (1.33 - 4.00)</p>	Fundación de Ciencias Naturales de la provincia de Guangdong.
Brown S.M. 2020 (46)	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes hospitalizados con COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio	n: 85	HCQ	Azitromicina	<p>Primario: Escala de resultados ordinales de COVID a los 14 días.</p> <p>Secundarios: Días sin hospitalización a los 28 días. Días sin UCI a los 28 días</p>	<p>Primario OR (95% IC) 1,16 (0,68–1,96)</p> <p>Secundario OR (95% IC): 0,91 (0,54–1,54) 0,85 (0,50–1,46)</p>	Heart and Lung Research Foundation y la Intermountain Research and Medical Foundation



Skipper CP et al, 2020 (47)	Estados Unidos y Canadá	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Adultos sintomáticos, no hospitalizados con laboratorio confirmado COVID-19 o probable COVID-19 y exposición de alto riesgo.	n: 491	HQC n: 244	Placebo n: 247	Primario: Cambio en la gravedad general de los síntomas durante 14 días. Secundario: Efectos adversos	Primario 2.60 puntos y placebo fue 2.33 (diferencia en la gravedad de los síntomas: relativa, 12%; absoluta, 0,27 puntos [IC del 95%, 0,61 a 0,07 puntos]; p=0,117). 43% (92 de 212) HCQ vs el 22% (46 de 211) que recibieron placebo, p<0,001).	Donantes privados
Borba MGS et al 2020 (48)	Brasil	Ensayo clínico de fase IIb paralelo, doble enmascarado, aleatorizado	Pacientes adultos que fueron hospitalizados con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) confirmado o probable	n: 81	CQ dosis alta + atención habitual hospitalaria n: 41	CQ dosis bajas+ atención habitual hospitalaria n: 40	Primario: La letalidad hasta el día 13 Secundario Intervalo QTc superior a 500 milisegundos.	Primario 39,0% en el grupo de dosis alta (16 de 41) y del 15,0% en el grupo de dosis baja (6 de 40), p=0,03. OR: 3,6 (IC 95% 1,2-10,6). Secundario El grupo de dosis alta para el (7 de 37 [18,9%]) en comparación con el grupo de dosis baja (4 de 36 [11,1%]).	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel
Mitja O et al, 2020 (49)	España	Ensayo controlado aleatorio, multicéntrico de etiqüete abierta	Pacientes adultos no hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada recientemente y menos de cinco días de síntomas	n: 293	HQC n: 136	Ningún tratamiento antiviral (no controlado con placebo) n: 157	Primario: Diferencia en la carga viral desde el inicio hasta el día 3 Diferencia en la carga viral desde el inicio hasta el día 7 Secundarios: Hospitalización. La mediana del tiempo desde la aleatorización hasta la resolución de los síntomas de Covid-19. Reacciones adversas.	Primarios: MD 0,01 [IC del 95%: -0,28; 0,29]) MD (-3,44 (SE 0.19) frente a -3,37 (0.18); d -0,07 [IC 95%:-0,44; 0,29]). Secundarios: intervención (5,9%, 8/136) Vs control (7,1%, 11/157); RR 0,75 [IC del 95%: 0,32; 1,77]). el grupo de intervención (10,0, IQR 4-18) VS control (12,0 días, IQR 6-21) 121/169 (72,0%) en el grupo de intervención Vs 16/184 (8,7%).	Apoyado por la campaña de crowdfunding Yo-MeCorono (https://www.yomecorono.com/), Generalitat de Catalunya.
Tang W, et al 2020 (50)	China	Ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y abierto.	Pacientes ingresados en el hospital con covid-19 leve a moderado principalmente persistente	n:150	HQC más tratamiento estándar n: 75.	Tratamiento estándar n: 75.	Primario: Conversión negativa del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 a los 28 días. Secundarios: Eventos adversos al tratamiento	Primario: 4,1% (intervalo de confianza del 95%: - 10,3% a 18,5%). Secundarios: 7/80 (9%) no receptores de hidroxiquina y en 21/70 (30%) receptores de hidroxiquina.	Proyectos Emergentes de Ciencia y Tecnología Nacional y Nacional Fundación de Ciencias Naturales de China



Lyngbakken MN et al, 2020 (51)	No-ruega	Un ensayo controlado aleatorio pragmático, de un solo centro, de dos brazos, abierto, secuencial por grupos	Pacientes mayores de 18 con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) con COVID-19 moderadamente grave al ingreso hospitalario.	53 pacientes (27 Versus 25)	Hidroxicloroquina (a una dosis de 400 mg dos veces al día durante siete días)+ atención estándar	Atención estándar sola	<p>Primario: Tasa de disminución de la carga viral del SARS-CoV-2</p> <p>Secundarios: Mortalidad.</p> <p>Estado clínico: Según la escala de 7 puntos</p> <p>Eventos adverso serios.</p> <p>Cambio en el grado de enfermedad</p>	<p>Primario: 0,24 (IC del 95%: 0,03 a 0,46) en el grupo de HCQ y 0,14 (IC del 95%: -0,10 a 0,37) en el grupo de atención estándar (diferencia de la tasa de reducción entre los grupos 0,11 [IC del 95%: -0,21 a 0,43].</p> <p>Secundarios: 3,7% en HCQ+ atención estándar y 3,9% en el grupo de atención estándar sola.</p> <p>Razón de probabilidades acumulada 1,11 [IC del 95%: 0,31 a 4,01] al comparar HCQ más atención estándar con atención estándar sola</p> <p>Hidroxicloroquina + atención estándar fue 5/27 (18.5%) Vs la atención estándar sola fue 6/26 (23.1%)</p> <p>cambio medio marginal 0,47 [IC del 95%: -0,58 a 1,53] puntos en el grupo de HCQ; 0,29 [IC del 95%: -0,88 a 1,46] puntos en la atención estándar; diferencia entre los grupos 0,18 [IC del 95%: -1,40 a 1,76] puntos</p>	European Union's Horizon 2020 research
Davoodi L, et al 2020 (52)	Irán	Un ensayo clínico simple ciego	Pacientes ambulatorios adultos con enfermedad respiratoria moderada de COVID-19.	n: 54	Febuxostat (FBX) n: 29.	HCQ n: 25.	<p>Primario: Tasa de hospitalización.</p> <p>Secundarios: Mejoría clínica después del tratamiento.</p>	<p>Primario: FBX 3/29=10.3 vs 3/22= 12.5% con HCQ</p> <p>Secundarios: Afectación pulmonar se redujo significativamente al 7,3% y al 8% después de 14 días de tratamiento con FBX y HCQ, en comparación de los hallazgos iniciales de la TC (p= 0,004 y <0,001, respectivamente).</p>	Mazandaran University of Medical Sciences
Gautret P et al, 2020 (53)	Francia	Un ensayo clínico abierto no aleatorizado	Pacientes adultos con COVID-19	42 (26 casos versus 16 controles)	Hidroxicloroquina 600 mg día por 6 días	Atención estándar	<p>Primario: El criterio de valoración principal fue el aclaramiento virológico al sexto día posterior a la inclusión.</p>	<p>Primario El 14/20 (70%) de los pacientes tratados con hidroxicloroquina se curaron virológicamente en comparación con el 2/16 (12,5%) en el grupo de control (p = 0,001).</p>	French Government under the «Investissements d'avenir»
Horby, 2020	UK	Ensayo clínico	Pacientes hospitalizados con sospecha	n:4716	HCQ n: 1561	Cuidado estándar n:3155	<p>Primario: Mortalidad a los 28 días</p>	<p>421 (27% HCQ) vs 790 (25%)</p> <p>Razón de Tasas: 1,09</p>	NIHR Oxford Biomedical Research Centre



(RECOVERY) (54)		controlado aleatori- zado	clínica o diag- nóstico de in- fección de SARS-CoV-2 (leve a mode- rado)de cual- quier edad					IC 95% (0,97 a 1,23) Valor p:0,15 6 días vs 13 días (mayor en el grupo HCQ)	
							Secundarios: Estadía hospitalaria	931 (59,6% HCQ) vs. 1983 (62,9%) Razón de Tasas: 0.90 (IC 95% 0.83 to 0.98)	
							Alta hospitalaria a los 28 días o menos		
							Necesidad de ventilación mecánica invasiva o muerte	399(30,7% HCQ) vs 705 (26,9%) Riesgo Relativo:1.14 IC 95% (1.03 a 1.27)	
							Ventilación mecánica invasiva	128 (9,8%) vs 225 (8,6%) Riesgo Relativo:1.15 IC 95% (0.93 a 1.41)	
							Muerte	311(23,9%) vs 574(21,9%) Riesgo Relativo: 1,09 IC 95% (0,97 a 1,23)	
							Taquicardia supraventricular	7,6 % vs 6%	
Caval- vanti,202 0 (55)	Brasil	Ensayo clí- nico contro- lado aleato- rizado	Pacientes ma- yores de 18 años hospitali- zados con sos- pecha clínica o diagnóstico de infección de SARS-CoV-2 , con síntomas durante 14 días o menos.	n: 665	HCQ n:221	Cuidado estándar n:227	Taquicardia o fibrilación	0,7% vs 0,4%	Coalition Covid-19 Brazil and by EMS Pharma,
							Primario: Escala desenlaces clínicos a 15 días	OR:1.21, IC 95% (0.69 a 2.11) valor p= 1	
							Secundario: Escala desenlaces clínicos a 7 días	OR: 0.92 ,IC 95% (0.61a 1.38) valor p= 1	
							Secundario: muerte hospitalaria	HQC= 7/159 (4.4%) vs Cuidado estándar 6/173(3.5%) HR:1.47 IC 95% (0.48 a 4.53)	
							Secundario: Eventos adversos	HQC: 33.7% vs usual 22.6%	
							Primario: Escala desenlaces clínicos a 15 días	OR: 0.99 , IC 95%(0.57a 1.63) valor p= 1	
							Secundario: Escala desenlaces clínicos a 7 días	OR: 0.81 IC 95% (0.54 a 1.22) valor p= 1	
							Secundario: muerte hospitalaria	HQC+AZT= 5/172 (4.4%) vs Cuidado es- tándar 6/173(3.5%) HR:0.64 IC 95% (0.18 a 2.21)	
							Secundario: Eventos adversos	HQC: 33.7% vs HCQ+AZT: 39.3%	



5.2. Calidad de la evidencia

Al someter los artículos a las herramientas de medición del sesgo 16 de los 17 artículos analizados tenían diseño metodológico aleatorizado por este motivo se les aplicó el Rob-2, solo el estudio de Gautret et al. (53) presentó un diseño metodológico no aleatorización, por tal motivo se le aplicó el ROBINS-I. Este estudio presentó un sesgo global crítico a favor del grupo de intervención correspondiente a la HCQ.

En cuanto a los estudios aleatorizados el 31.2% (n: 5 estudios) obtuvo una calificación de bajo riesgo de sesgo, el mismo porcentaje de estudios obtuvo una calificación de algunas preocupaciones y finalmente el 37.5% obtuvo una calificación de alto riesgo de sesgo. La dispersión en los resultados de estas evaluaciones, deja en evidencia la calidad variable de los estudios en torno a la intervención de CQ e HCQ para el tratamiento del COVID-19. Finalmente, los estudios se evaluaron con GRADE agrupados con las comparaciones realizadas en la intervención el estudio, como se puede ver en el Anexo 5.

5.3. Síntesis de la evidencia

5.3.1. Análisis de comparaciones

HCQ vs Cuidado Estándar

En este grupo se incluyeron 5 estudios, el estudio desarrollado por el Consorcio de Ensayos Solidarios de la OMS (44) y el grupo colaborativo RECOVERY (54) concluyen que la HCQ no tiene efecto en la mortalidad y no tiene beneficios en los pacientes que recibieron ventilación mecánica. Es importante evaluar en Ensayos clínicos controlados, aleatorizados y enmascarados a futuro con el fin de evaluar los efectos de cardiotoxicidad. Estos hallazgos van en concordancia con los reportados por Mitja et al. (49) donde se observó que en pacientes adultos ambulatorios con COVID-19 leve, no hay ningún beneficio adicional con HCQ, cuando se compara con los resultados obtenidos con el cuidado estándar, no obstante se presentaron mayores eventos adversos por HCQ, a estas conclusiones se adhiere Cavalvanti et al (55), quien concluye que el uso de HCQ sola, parece no favorecer el estado clínico (medido de 7 a 15 días) de los pacientes con COVID-19 leve a moderado en comparación con cuidado estándar.

El único artículo que muestra resultados que difieren de los anteriormente mencionados es el estudio desarrollado por Gautret et al (53), donde con un pequeño tamaño de muestra, reportaron que el tratamiento con HCQ se asocia significativamente con la reducción/desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y su efecto se ve reforzado por la azitromicina, sin embargo este estudio tiene alto riesgo de sesgo y no se considera una fuente confiable para la toma de decisiones en salud.

HCQ + Cuidado Estándar vs Cuidado Estándar

El estudio desarrollado en Egipto por Abd-Elsalam et al (40) concluye que la HCQ puede no ser benéfica como tratamiento para el COVID-19. Por otro lado Chen C.P et al. (41) ,Tang W et al. (56) y Lyngbakken MN et al (51) concluyeron que la administración de hidroxicloroquina no aumentó la probabilidad de generar un aclaramiento viral comprobado con una prueba RT-PCR negativa, en comparación con el cuidado estándar en los pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 en estadio



persistente de leve a moderado. No obstante Tang W et al. (56), reportó que los eventos adversos fueron más altos en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina más cuidado estándar, comparados con los que solo recibieron cuidado estándar.

HCQ vs Placebo

Los 4 artículos analizados dentro de este grupo, Self et al. (42) concluyó que en adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria por COVID-19, el tratamiento con hidroxiclороquina en comparación con placebo, no mejoró significativamente el estado clínico el día 14. Por otro lado Ulrich et al (43) y Skipper et al (47) presentaron hallazgos similares donde no se evidencia los beneficios de la HCQ para prevenir resultados graves o mejorar las desenlaces clínicos entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 que no están en la UCI. Por último según Omrani et al. (38) la HCQ no muestra signos de utilidad en la población estudiada y adicionalmente estaría asociada a mayor eventos adversos.

HCQ vs Azitromicina

El estudio realizado por Omrani et al. (38) concluyó que la HCQ con Azitromicina no muestra signos de utilidad en la población estudiada, no obstante en este estudio la Azitromicina está siempre acompañada de HCQ, por este motivo es importante analizar el trabajo realizado por Brown et al. (57) donde se dio HCQ para el grupo de intervención y Azitromicina para el grupo control, se concluyó que no se puede sugerir un gran beneficio o daño clínico asociado con la hidroxiclороquina en comparación con la azitromicina entre los pacientes hospitalizados con COVID-19. Finalmente Cavalcanti et al (55) concluyó que el uso de HCQ sola o en combinación con azitromicina, parece no favorecer el estado clínico (medido de 7 a 15 días) de los pacientes con COVID-19 leve a moderado en comparación con cuidado estándar.

HCQ vs Febuxostat (FBX)

El estudio realizado por Davoodi et al (52) concluyó que en pacientes adultos ambulatorios con infección moderada por COVID-19, la efectividad de FBX y HCQ no fue diferente en términos de resolución de manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y hallazgos de TAC pulmonar.

CQ vs Lopinavir/Ritonavir

El ensayo clínico realizado por Huang et al. (45) mostró resultados preliminares que sugieren que la cloroquina podría ser una opción eficaz y económica entre muchas terapias propuestas, p. ej. Lopinavir / Ritonavir. En ausencia de una cura específica, los medicamentos antiguos como la cloroquina pueden reutilizarse para combatir esta nueva enfermedad y salvar vidas en todo el mundo. Sin embargo, el tamaño muestral es bajo y no se realizó enmascaramiento, lo cual evidencia las falencias metodológicas importantes en el desarrollo del artículo, por lo cual este estudio debe interpretarse con cautela.

CQ dosis alta + Cuidado estándar vs CQ dosis bajas + Cuidado estándar

El estudio desarrollado por Borba et al (48) utilizó una dosis alta de CQ (12 g) administrada durante 10 días simultáneamente con azitromicina y oseltamivir, esta intervención no fue lo suficientemente segura para justificar la continuación de ese grupo de estudio. La edad fue un factor de confusión importante y podría estar asociado con



los resultados desfavorables. Los autores recomendaron no usar dosis similares para el tratamiento de COVID-19 grave, especialmente porque el tratamiento basado en pacientes mayores con enfermedades cardíacas previas que puedan estar recibiendo medicamentos cardio tóxicos. Hasta el momento, no se observó ningún beneficio aparente de la CQ con respecto a la mortalidad en los pacientes. Este estudio presenta algunas limitaciones como error de clasificación al incluir personas sin confirmación diagnóstica de COVID-19 por PCR, como también falta comparadores con otros fármacos o placebo, junto con la ausencia de criterios de exclusión basados en el intervalo QTc al inicio del estudio.

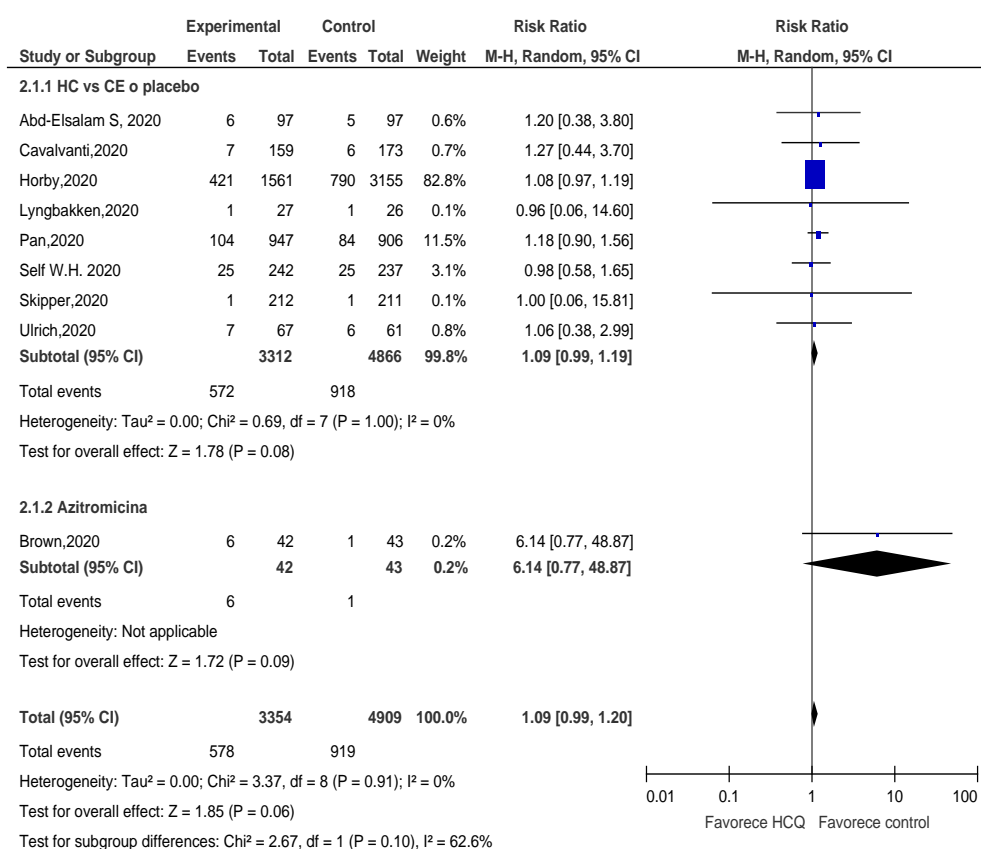
5.3.2. Análisis de desenlaces

5.3.2.1. Mortalidad

El reporte de este desenlace presenta variabilidad en términos de seguimiento, algunos autores reportan a los 7, 14 y 28 días. De los 16 artículos, seis no reportan desenlaces de mortalidad, se analizó el global de mortalidad de 8 estudios comparando HCQ comparada con cuidado estándar (CE) y un estudio comparando HCQ con azitromicina como se muestra en la Figura 2.

El ponderado sugiere que la HCQ no favorece los resultados en términos de reducción de mortalidad en los pacientes tratados, la heterogeneidad fue baja entre los estudios.

Figura 2. Ponderado efectos de mortalidad en los estudios

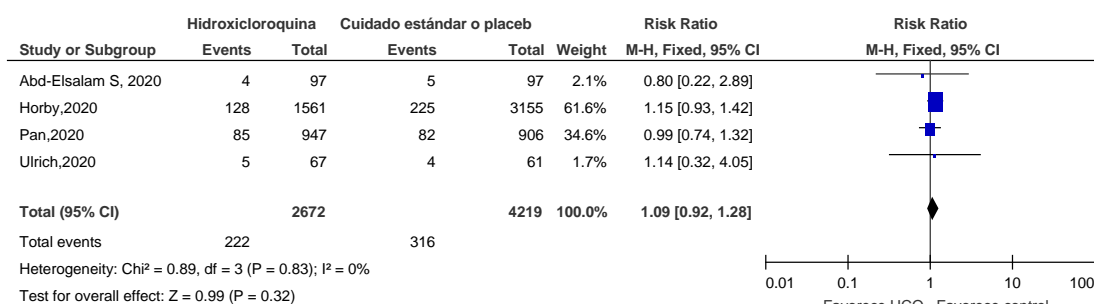




5.3.2.2. Requerimiento de ventilación mecánica

Los artículos analizados para mortalidad tienen una calificación en el riesgo de sesgo en la categoría de algunas preocupaciones para Abd-Elsalam et al.(40) y Horby et al (54), para los estudios de Pan H. 2020 (WHO Solidarity) (44) Ulrich R.J. 2020 (43) se obtuvo una categoría de riesgo bajo de sesgo, en la Figura 3 se muestra que no hay evidencia que el uso de HCQ pueda prevenir el uso de ventilación mecánica en los pacientes con COVID-19.

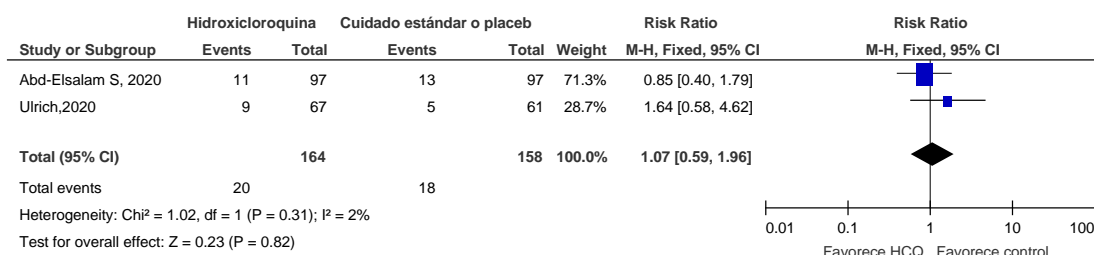
Figura 3. Ponderado de efectos de requerimiento de ventilación mecánica



5.3.2.3. Requerimiento UCI

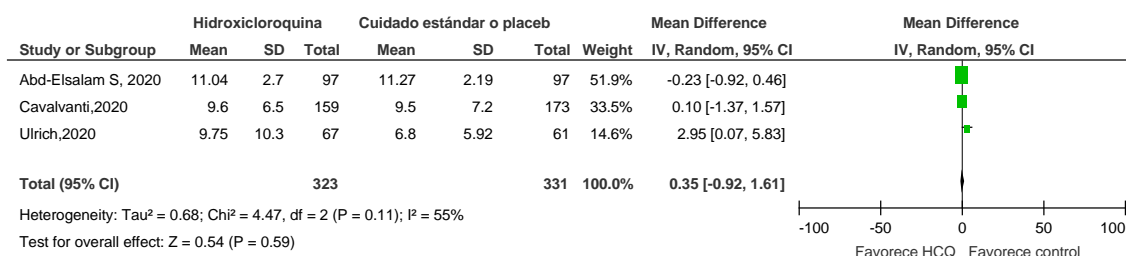
En la Figura 4 se puede observar que cuando se compara la HCQ con el cuidado estándar o placebo, no hay evidencia que respalde el uso de HCQ para disminuir el requerimiento de UCI por parte de los pacientes con COVID-19.

Figura 4. Diagrama de efectos de requerimiento de UCI.



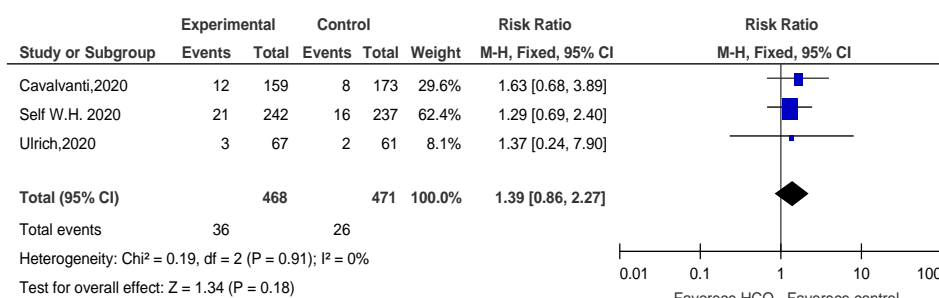
5.3.2.4. Estadía hospitalaria

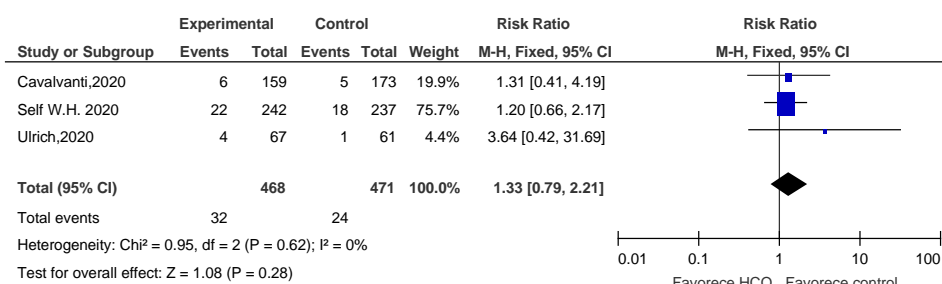
El análisis sugiere que no hay disminución en la media de días de estancia hospitalaria en los pacientes tratados con HCQ en comparación con CE o placebo. Aunque se evidencia heterogeneidad moderada en las comparaciones ($I^2 = 55\%$)

**Figura 5. Diagrama de efectos de estadía hospitalaria.****5.3.2.5. Escala COVID-19 al día 14**

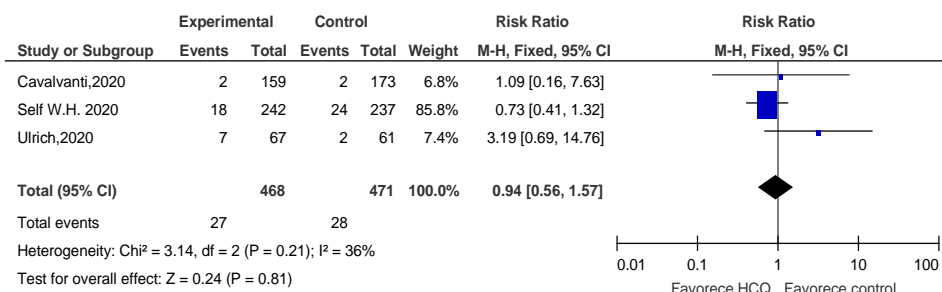
Esta escala ha sido reportada por varios estudios sin embargo se presentan diferencias en la organización y el número de las categorías. Aquí se presentan los cuatro desenlaces más relevantes desde el punto de vista clínico medidos al día 14.

Los datos sugieren que no hay diferencias en el tratamiento con HCQ comparado con placebo en aquellos pacientes tratados hospitalizados para COVID-19 que no necesitaron tratamiento con oxígeno, los que necesitaron oxígeno, aquellos con ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo (CNAF), ni tampoco en los pacientes que recibieron ventilación mecánica o ECMO, como se aprecia a continuación:

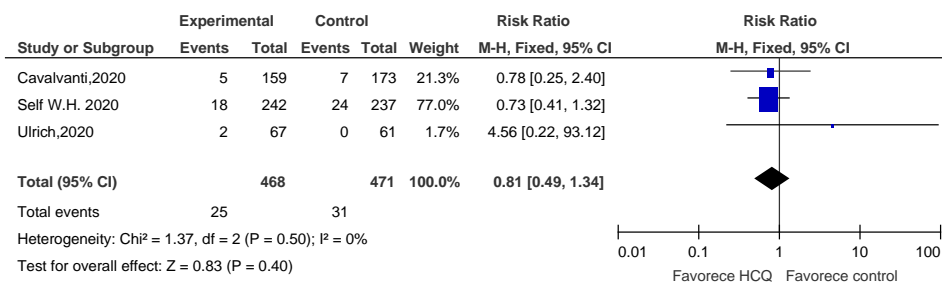
a) Hospitalizado sin oxígeno**b) Hospitalizado con oxígeno**



c) Ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo



d) Ventilación mecánica o ECMO



5.3.2.6. Eventos adversos

Los eventos adversos serios analizados en la **Figura 6**, al parecer el tratamiento con HCQ no favorece la presencia de eventos adversos serios, no obstante en la

Figura 7 se puede evidenciar una menor frecuencia de eventos adversos (serios y no serios) en el grupo control siendo este mas evidente en los estudios que utilizaron HCQ, no obstante en este diagrama de efectos la heterogeneidad es de alta.



Figura 6. Diagrama de efectos de eventos adversos serios

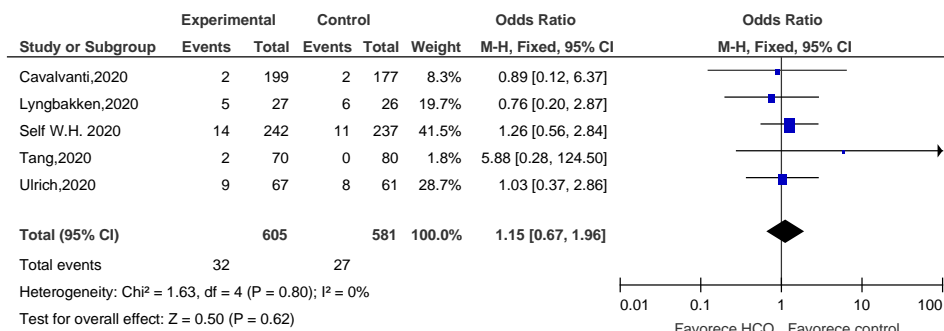
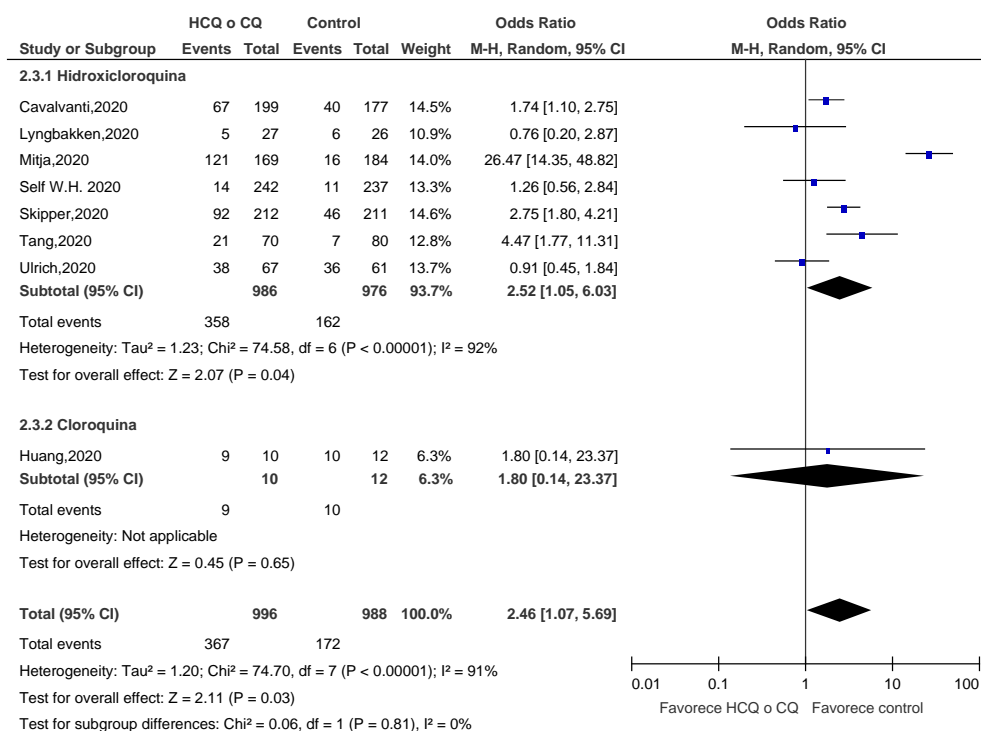


Figura 7. Diagrama de efectos todos los eventos adversos



6. Discusión

La incertidumbre que trajo la pandemia por COVID-19 hizo que todos los profesionales de ciencias de la salud se enfrentaran a una nueva patología con un desconocimiento de los posibles tratamientos eficaces y seguros hizo que emergieran posibles opciones



terapéuticas como la Azitromicina, Lopinavir, Ritonavir, Interferón y muchos más, entre ellos la CQ y/o su derivado la HCQ.

Esta situación hizo que surgieran una gran cantidad de artículos científicos relacionados con el tratamiento del COVID-19, esto generó un crecimiento en la aplicación de artículos para publicar en las revistas indexadas, donde la respuesta fue modificar los procesos de revisión para hacer estos más ágiles, finalmente se dieron casos donde fue necesario retratar de artículos en revistas como de gran impacto y difusión como *The Lancet* y *The New England Journal of Medicine* (58). Esta situación generó un impacto negativo en la credibilidad de la comunidad científica.

Uno de los primeros estudios fue el de Gautret et al (53), el cual no presenta asignación aleatoria a la intervención, tiene pérdidas en el seguimiento y deficiencia en el diseño del estudio que no hacen que el grupo control sea comparable. Sin embargo como lo menciona Toumi & Aballea (59) en una carta al editor concluyen que este estudio se ha informado de manera deficiente y el diseño del ensayo presenta varios sesgos. Algunos de estos sesgos podrían haberse evitado en el momento del desarrollo del protocolo con una consideración cuidadosa. La calidad de la redacción médica es mala y sugiere un manuscrito escrito rápidamente y sin apoyo de expertos en metodología de investigación. Evidentemente, se dio prioridad a la comunicación rápida de los resultados que pueden tener un impacto dramático en una situación de pandemia grave. No obstante esta publicación fue considerada interesante por varias autoridades de salud, incluidos los Ministros de Salud, pero la evidencia se consideró insuficientemente sólida para justificar una decisión de salud pública para ampliar el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19 (59). En la revisión sistemática realizada se incluyó el artículo de Gautret et al (53) y se hizo evidente la baja calidad de este estudio lo cual concuerda con las conclusiones obtenidas al aplicar el ROBINS-I.

Debido a esta situación la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) realizó una revisión rápida de la literatura (60) donde se analizaron 28 estudios 6 de estos ensayos clínicos aleatorizados y 22 estudios observacionales donde se concluyó basado en 4 ensayos clínicos que en comparación con el grupo control, la intervención con HCQ aumenta el riesgo de eventos adversos combinados 2,86 veces (IC 95% 1,51 a 5,45), estos estudios también han sido incluidos en esta revisión sistemática y estos resultados son confirmados con nuevos hallazgos como el del estudio desarrollado Skipper et al (47) donde se presentaron más eventos adversos en el grupo de HCQ comparado con placebo. A esto se suma las conclusiones de Omrani et al (38) quien afirma que existe una baja probabilidad de que los beneficios de los medicamentos no descubiertos superen los riesgos terapéuticos.

Hay que tener en cuenta que ese incremento de riesgo de presentar eventos adversos (OR: 2,46 IC 95% 1,07 a 5,7) se muestra cuando se consideran todos los eventos reportados (serios y no serios) que varían enormemente y que en la mayoría de los estudios, la HCQ se compara con cuidado estándar o placebo. Sin embargo al analizar solamente la presencia de eventos adversos serios, los datos sugieren que el uso de HCQ no aumenta la presencia de estos eventos de mayor riesgo (serios).

La presente revisión se centra en los desenlaces críticos y de importancia clínica, no encontrando una ventaja para el uso de HCQ en los pacientes covid, en términos de mortalidad, estancia hospitalaria más corta, menor requerimiento de UC o terapias ECMO o CNAF.



Según Junqueira et al. (9) se requiere encontrar tratamientos seguros y efectivos para disminuir la carga sobre los pacientes, proveedores y sistemas de atención médica en todo el mundo creada por pacientes diagnosticados con COVID-19. Lo cual, va en concordancia en cuanto a los resultados de mortalidad reportados por el Consorcio de Ensayos Solidarios de la OMS (44) y el grupo colaborativo RECOVERY (54), quienes concluyen que la HCQ no tiene efecto en la mortalidad y no tiene beneficios en los pacientes que recibieron ventilación mecánica.

7. Conclusiones

La situación inicial de desconocimiento de la enfermedad COVID-19, el surgimiento de evidencia científica de baja calidad que generó incertidumbre sobre los diversos tratamientos existentes, hace que sea necesario realizar este tipo de revisiones sistemáticas que dan pautas para la toma de decisiones informadas.

En los ensayos clínicos analizados se presenta una gran variabilidad de los desenlaces y en la medición de los mismos, sin embargo para el presente análisis se centran los resultados en desenlaces críticos reportados en los estudios que pueden ser consolidados. Es así como se muestra en los hallazgos que la HCQ o CQ parecen no mostrar ninguna ventaja en la reducción de importantes desenlaces críticos de pacientes hospitalizados ni en la disminución de la mortalidad en los pacientes infectados. Por el contrario la HCQ y CQ parecen tener un mayor riesgo en la presentación de eventos adversos que los pacientes tratados con cuidado estándar o placebo. La literatura científica hasta este momento no ha logrado demostrar la eficacia y seguridad de la CQ e HCQ en el tratamiento de los diferentes estadios del COVID-19.



8. Bibliografía

1. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292.
2. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Jun;7(6):439–50.
3. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May;348(20):1967–76.
4. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May;348(20):1953–66.
5. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England).* 2015 Sep;386(9997):995–1007.
6. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012 Nov;367(19):1814–20.
7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv [Internet].* 2020 Jan 1;2020.02.07.937862. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/02/11/2020.02.07.937862.abstract>
8. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV), Situation Report - 1, 21 January 2020. 2020.
9. Junqueira DR, Rowe BH. Efficacy and safety outcomes of proposed randomized controlled trials investigating hydroxychloroquine and chloroquine during the early stages of the COVID-19 pandemic. *Br J Clin Pharmacol [Internet].* 2020; Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-2125](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-2125)
10. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA [Internet].* 2020 Apr 28;323(16):1545–6. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
11. Kirkland SW, Soleimani A, Rowe BH, Newton AS. A systematic review examining the impact of redirecting low-acuity patients seeking emergency department care: is the juice worth the squeeze? *Emerg Med J.* 2019 Feb;36(2):97–106.
12. Rowe BH, Guo X, Villa-Roel C, Schull M, Holroyd B, Bullard M, et al. The role of triage liaison physicians on mitigating overcrowding in emergency departments: a systematic review. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2011 Feb;18(2):111–20.



13. Morley C, Unwin M, Peterson GM, Stankovich J, Kinsman L. Emergency department crowding: A systematic review of causes, consequences and solutions. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203316.
14. World Health Organization - WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.google.com/search?q=WHO+Director-General%27s+opening+remarks+at+the+media+briefing+on+COVID-19+-+24+February+2020&oq=WHO+Director-General%27s+opening+remarks+at+the+media+briefing+on+COVID-19+-+24+February+2020&aqs=chrome..69i57j69i60l2.559j0j>
15. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. :1–24.
16. Food and Drug Administration. Request for Emergency Use Authorization For Use of Chloroquine Phosphate or Hydroxychloroquine 2020. 2020.
17. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 25;324(8):782–93. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
18. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2004 Feb;10(2):320–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030705>
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;
20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Apr 1;8(4):420–2. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
21. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020 Apr;9.
22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844–7.
23. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023–6.
24. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with



- COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145–7.
25. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72–3.
 26. Rodríguez Venegas E de la C, Hernández-García OL, Denis Piedra DA. Seguridad de la cloroquina y la hidroxiclороquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 TT - Safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treating COVID-19 patients. *Rev Cuba med* [Internet]. 2020;59(3):e1387–e1387. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&
 27. Maraolo AE, Grossi A. Safety of hydroxychloroquine for treatment or prevention of SARS-CoV-2 infection: A rapid systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Immunity, Inflamm Dis* [Internet]. 2020; Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2050-4527](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2050-4527)
 28. Zarin DA, Goodman SN, Kimmelman J. Harms From Uninformative Clinical Trials. *JAMA* [Internet]. 2019 Sep 3;322(9):813–4. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9892>
 29. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013 Jan;346:e7586.
 30. Food and Drug Administration (FDA). Surrogate Endpoint Resources for Drug and Biologic Development | FDA [Internet]. [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-biologic-development>
 31. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov Results Database — Update and Key Issues. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Mar 2;364(9):852–60. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1012065>
 32. Díaz D, Peña E, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. 2018.
 33. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg* [Internet]. 2010;8(5):336–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919110000403>
 35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug;366:l4898.
 36. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of



- interventions. BMJ [Internet]. 2016 Oct 12;355:i4919. Available from: <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919.abstract>
37. McMaster University. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. 2020. Available from: [gradeopro.org](http://www.gradepro.org)
 38. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. EClinicalMedicine [Internet]. 2020;29–30:100645. Available from: <http://www.thelancet.com/journals/eclinm/issue/current>
 39. Borba MGS, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourao MPG, Brito-Sousa JD, Baia-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbold A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS VFFA. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: a Randomized Clinical Trial. JAMA Netw open [Internet]. 2020;3(4):e208857. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02102645>
 40. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: a Multicenter Randomized Controlled Study. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2020 Oct;103(4):1635–9. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0873>
 41. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, Tseng T-Y, Wong H-L, Kuo C-Y, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). PLoS One [Internet]. 2020;15(12 December):e0242763. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0242763&type=printable>
 42. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2020 Dec;324(21):2165–76. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f8b6eb8f3ffc5977458a2d8f9147df510aec9e4b>
 43. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Backer M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): A multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020;7(10). Available from: <https://academic.oup.com/ofid>
 44. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, AbdoolKarim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med [Internet]. 2020; Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexc&NEWS=>



N&AN=633586830

45. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol* [Internet]. 2020;12(4):322–5. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=631416180>
46. Brown SM, Peltan I, Kumar N, Leither L, Webb BJ, Starr N, et al. Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Hospitalized Patients with COVID-19 (HAHPS): Results of a Randomized, Active Comparator Trial. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2a88c924413fde318363d5443d61d23efbc842be>
47. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Oct;173(8):623–31.
48. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020;3(4):e208857. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=631647676>
49. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M, Tebe C, Penafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=632383356>
50. Tang W, 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, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q CZ. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2020;369:m1849. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02123853>
51. Lyngbakken MN, Berdal J-E, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):5284. Available from: <http://www.nature.com/ncomms/index.html>
52. Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, Alizadeh-Navaei R, Rouhanizadeh H, Khorasani G, et al. Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2020 Nov;74(11):e13600.
53. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020



- Jul;56(1):105949. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>
54. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(21):2030–40. Available from: <http://www.nejm.org/medical-index>
 55. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(21):2041–52. Available from: <http://www.nejm.org/medical-index>
 56. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2020;369:m1849. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02123853>
 57. Brown SM, Peltan I, Kumar N, Leither L, Webb BJ, Starr N, et al. Hydroxychloroquine versus azithromycin for hospitalized patients with suspected or confirmed COVID-19 (HAHPS) protocol for a pragmatic, open-label, active comparator trial. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2020;17(8):1008–15. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.202004-309SD>
 58. Ciapponi A. El escándalo de la cloroquina TT - The chloroquine scandal. *Evid actual práct ambul* [Internet]. 2020;23(3):e002073–e002073. Available from: <http://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6862/4422>
 59. Toumi M, Aballea S. Commentary on “Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial” by Gautret et al. *J Mark access Heal policy* [Internet]. 2020 May 13;8(1):1758390. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32537099>
 60. World Health Organization - WHO. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. 2020.



9. Anexos

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Búsqueda Medline – OVID

Base de datos	Medline
Plataforma	OVID
Fecha búsqueda	de 21/12/2020
Límite de tiempo	01/01/2020 – actualidad
Límites lenguaje	de Alemán, Inglés, Portugués, Frances y Español
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia búsqueda	de ((coronavirus or SARS-CoV-2 or COVID-19 or COVID 19) and (chloroquine or hydroxychloroquine)).af. limit to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and (english or french or german or portuguese or spanish) and yr="2020 -Current")
Documentos identificados	60

Búsqueda Embase – OVID

Base de datos	Embase
Plataforma	OVID
Fecha búsqueda	de 21/12/2020



Límite de tiempo	01/01/2020 – actualidad
Límites de lenguaje	Alemán, Inglés, Portugués, Frances y Español
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	((coronavirus or SARS-CoV-2 or COVID-19 or COVID 19) and (chloroquine or hydroxychloroquine)).af. limit to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and (english or french or german or portuguese or spanish) and yr="2020 -Current")
Documentos identificados	268

Búsqueda Epistemonikos

Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	21/12/2020
Límite de tiempo	01/01/2020 – actualidad
Límites de lenguaje	Alemán, Inglés, Portugués, Frances y Español
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	(title:(coronavirus OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR COVID 19) OR abstract:(coronavirus OR SARS-CoV-2 OR COVID-19 OR COVID 19)) AND (title:(chloroquine OR hydroxychloroquine) OR abstract:(chloroquine OR hydroxychloroquine))



Documentos
identificados

39

Búsqueda LILACS – Biblioteca Virtual en Salud

Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha búsqueda	de 21/12/2020
Límite de tiempo	01/01/2020 – actualidad
Límites lenguaje	de Alemán, Inglés, Portugués, Francés y Español
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia búsqueda	de (coronavirus OR sars-cov-2 OR covid-19 OR covid 19) AND (chloroquine OR hydroxychloroquine) AND (db:("LILACS") AND mj:("Hidroxiclороquina") AND type_of_study:("clinical_trials")) AND (year_cluster:[2020 TO 2021])
Documentos identificados	13

Búsqueda Cochrane Library

Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha búsqueda	de 21/12/2020



Límite de tiempo	01/01/2020 – actualidad
Límites de lenguaje	Alemán, Inglés, Portugués, Frances y Español
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	((coronavirus or SARS-CoV-2 or COVID-19 or COVID 19) and (chloroquine or hydroxychloroquine)).af. limit to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and (english or french or german or portuguese or spanish) and yr="2020 -Current")
Documentos identificados	55

Búsqueda Scholar Google

Base de datos	Scholar Google
Plataforma	Scholar Google
Fecha de búsqueda	21/12/2020
Límite de tiempo	01/01/2020 – actualidad
Límites de lenguaje	Alemán, Inglés, Portugués, Frances y Español
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	((coronavirus or SARS-CoV-2 or COVID-19 or COVID 19) and (chloroquine or hydroxychloroquine)).af. limit to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and (english or french or german or portuguese or spanish) and yr="2020 -Current")



Documentos
identificados

315

Búsqueda Clinical trials

Base de datos

Clinical trials

Plataforma

HIH – U.S. National Library of Medicine

Fecha
búsqueda

de

07/01/2021

Límite de tiempo

01/01/2020 – actualidad

Límites
lenguaje

de

NA

Otros límites

NA

Estrategia
búsqueda

de

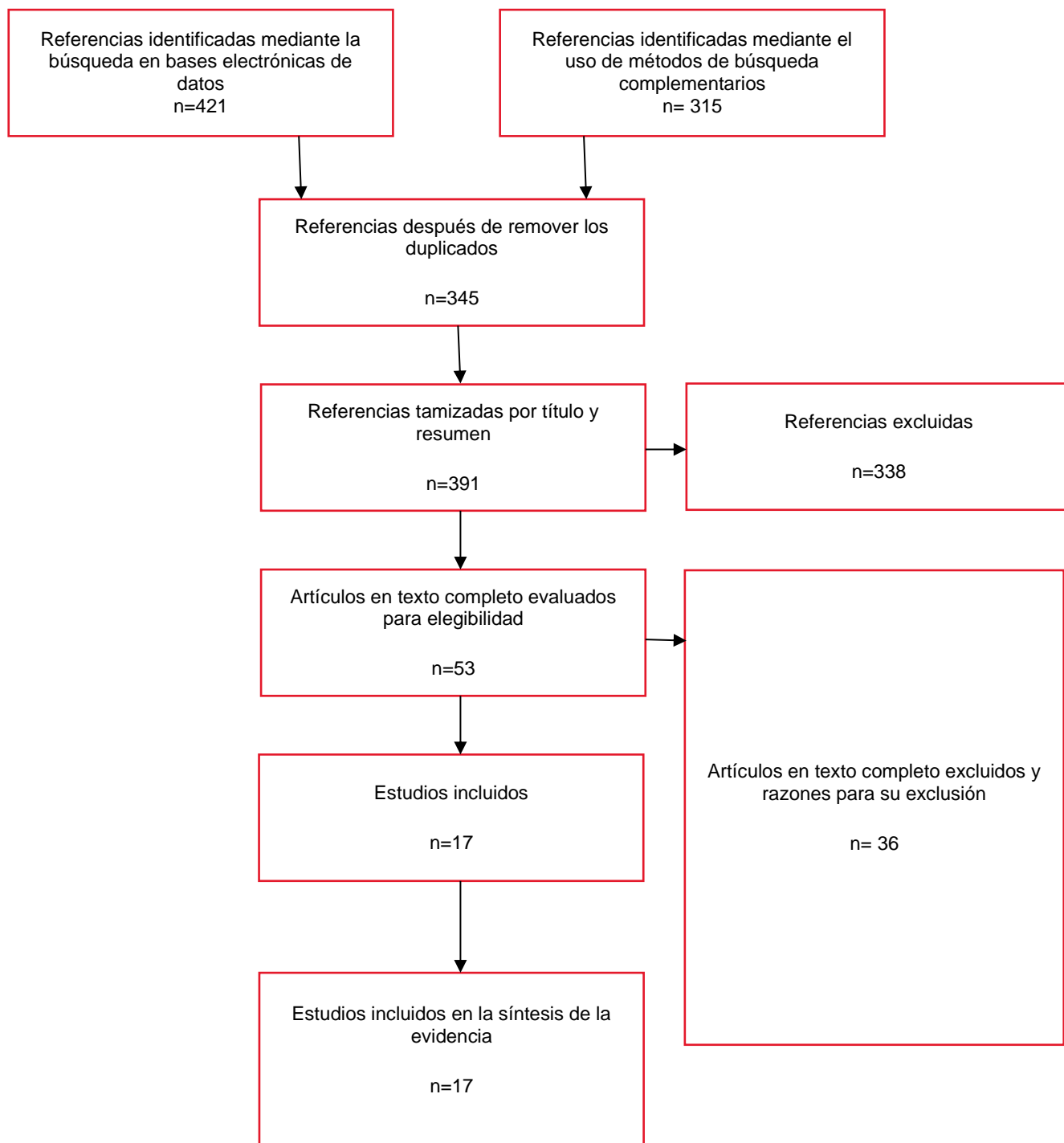
chloroquine or hydroxychloroquine | Interventional Studies | coronavirus
or SARS-CoV-2 or COVID-19 or COVID 19

Documentos
identificados

20



Anexo 2. Diagrama PRISMA





Anexo 3. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión

Tabla 6. Lista de artículos excluidos por texto completo y sus causas de exclusión.

Autor, Año	Título	Motivo/responsable texto completo
Abd-El salam S. 2020	Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial	Debido a que el grupo de intervención es HCQ+Zinc y el grupo control es HCQ, no es posible determinar la efectividad y seguridad de la HCQ.
Abella B.S. 2020	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial	Utilizan la HCQ como método profiláctico.
Ader F, 2020	Protocol for the DisCoVeRy trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults.	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
Barnabas R.V. 2020	Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection : A Randomized Trial	Utilizan la HCQ como método profiláctico.
Boulware D, 2020	A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19	Utilizan la HCQ como método profiláctico.
Burdick H. 2020	Is machine learning a better way to identify COVID-19 patients who might benefit from hydroxychloroquine treatment?-the IDENTIFY trial	Este estudio no fue intervencionista. Debido a la naturaleza no intervencionista del estudio, las dosis y el momento de la hidroxiclороquina variaron según las ubicaciones clínicas y entre los pacientes.
Casey J.D. 2020	Rationale and design of ORCHID: A randomized placebo-controlled clinical trial of hydroxychloroquine for adults hospitalized with COVID-19	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
Stephan F, 2020	Dexamethasone Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
Dastan F, 2020	Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial	Es una cohorte, no tiene grupo control y todos los pacientes recibieron HCQ.
Davoudi-Monfared E 2020	Efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial.	Se excluye por estar en estado previo a la publicación.



Davoudi-Monfared E. 2020	A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19	Se excluye porque la HCQ está en el grupo control y de intervención con otros medicamentos y no es posible evaluar la HCQ por separado.
Dhibar D.P. 2020	Post-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for the prevention of COVID-19, a myth or a reality? The PEP-CQ Study	Utilizan la HCQ como método profiláctico.
Elgazzar A 2020	Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic	Se excluye por estar en preprint
Entrenas Castillo 2020	"Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study"	Se administra HCQ para todos los pacientes y los resultados están en función de la Calcifediol.
Esquivel-Moynelo Idelsis 2020	Effect and safety of combination of interferon alpha-2b and gamma or interferon alpha-2b for negativization of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial.	Se excluye por estar en estado previo a la publicación.
Friedman D.M. 2020	Electrocardiographic QT intervals in infants exposed to hydroxychloroquine throughout gestation	por tipo de diseño del estudio no hay grupo control y la patología estudiada se basa principalmente en el bloqueo congénito cardíaco.
Furtado, 2020	Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial.	Todos los pacientes recibieron HCQ por ser parte del tratamiento estándar en Brasil y los resultados están en función de la Azitromicina.
Hamad Medical 2020	Post Exposure Prophylaxis in Healthcare Workers Exposed to COVID-19 Patients	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
Hamad Medical 2020	Qatar Prospective RCT Of Therapy Eliminating Covid Transmission	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
Horby P.W. 2020	Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial	Se excluye debido a que el grupo de intervención es Lopinavir-ritonavir y el grupo control es el cuidado estándar, sin embargo no se especifica cual es esta intervención y dentro del apartado de métodos se encuentra la siguiente frase "Aunque los grupos lopinavir-ritonavir, dexametasona e hidroxycloquina se han suspendido"
Khamis F. 2021	Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia	El estudio está enfocado en evaluar la efectividad de favipiravir e interferón beta-1b inhalado comparado con la HCQ, no obstante no es posible conocer la efectividad y seguridad de esta última.
Lam C. 2020	Identification of a COVID-19 subpopulation responsive to hydroxychloroquine using machine learning: The IDENTIFY Trial	Corresponde al mismo artículo publicado por Burdick H, 2020, sin embargo está en formato de poster.



Liu X, 2020	Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
Lofgren, 2020	Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19	Se excluye debido a que es un artículo que sintetiza tres artículos dos de profilaxis y el otro es el artículo de Skipper CP, 2020.
Mitja O. 2020	A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19	Utilizan la HCQ como método profiláctico.
Nojomi M, 2020	Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial	Incluyen HCQ en el grupo de intervención y control, razón por la cual no se puede determinar la efectividad de la HCQ.
Rajasingham R. 2020	Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial	Utilizan la HCQ como método profiláctico.
Rajavithi Hospital2020	Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19 : A Randomized Control Trial	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
Rambam Health 2020	Hydroxychloroquine Post-Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease (COVID-19) Among Health-Care Workers: A Randomized-Controlled Trial	Se excluye por ser un protocolo para un ensayo clínico controlado aleatorizado.
RECOVERY Collaborative 2020	Lopinavir-Ritonavir in Hospitalised Patients with COVID-19: Preliminary Report from a Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial	Reporte preliminar de un estudio ya publicado y analizado previamente.
Roosbeh F 2020	Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial.	Se excluye porque los dos grupos recibieron HCQ. El de tratamiento que recibió sofosbuvir / daclatasvir más hidroxiclo-roquina y el grupo de control recibió hidroxiclo-roquina sola.
Schwartz A. 2021	Complementary application of the ozonized saline solution in mild and severe patients with pneumonia COVID-19: A non-randomized pilot study	Corresponde a un preprint y el diseño es un piloto sin brazo comparador.
Sekhavati, Ehsan 2020	Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial.	El grupo de intervención y control se les administro HCQ.
Singh A, 2020	In adults exposed to COVID-19, hydroxychloroquine did not reduce confirmed or probable COVID-19	Utilizan la HCQ como método profiláctico.
Tabarsi P. 2020	Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial	Se administra HCQ para el grupo control y de intervención, además los resultados están en función de la Inmunoglobulina intravenosa.
Themans P. 2020	Population Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: Implications for Dose Optimization	Se excluye por diseño del estudio, este es un modelo farmacocinético poblacional.



Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Tabla 7. RoB-2 de los artículos con diseño metodológico de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Dominio	Skipper CP et al, 2020	Borba MGS, et al 2020	Mitja O et al, 2020	Tang W, et al 2020	Lyngbakken MN et al, 2020	Davoodi L, et al 2020	Huang M, et al 2020	Abd-Elsalam S, 2020
Desenlace medido	Cambio en la gravedad de los síntomas durante 14 entre los grupos	Reducción de la letalidad en al menos un 50% en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis baja al día 13	Reducción de la carga de ARN viral en frotis nasofaríngeos en los días 3 y 7 después del inicio del tratamiento.	Conversión negativa del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 a los 28 días y si los pacientes con covid-19 grave tuvieron una mejoría clínica a los 28 días.	Tasa de disminución de la carga viral del SARS-CoV-2 en la orofaringe desde el inicio hasta las primeras 96 h después de la aleatorización.	Tasa de hospitalización.	RT-PCR para medir aclaramiento virológicos	Severidad de la enfermedad después de 28 días.
Intervención vs comparador	HCQ vs placebo	Cloroquina dosis altas + atención habitual hospitalaria Vs Cloroquina en dosis bajas + atención habitual hospitalaria	HCQ vs Ningún tratamiento antiviral	HCQ más tratamiento estándar vs Tratamiento estándar solo	HCQ vs Atención estándar sola	Febuxostat (FBX) Vs HCQ	Cloroquina vs Lopinavir / Ritonavir.	HCQ + SOC vs SOC
(1) sesgo derivado del proceso de	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo



aleatoriza- ción.								
(2) sesgo de- bido a desvia- ciones de las intervencio- nes previstas.	Bajo	Bajo	Algunas preo- cupaciones	Alto	Bajo	Bajo	Algunas preo- cupaciones	Algunas preo- cupaciones
(3) sesgo de- bido a la falta de datos de resultados.	Algunas preo- cupaciones	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Algunas preo- cupaciones	Algunas preo- cupaciones	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preo- cupaciones	Alto	Bajo	Algunas preo- cupaciones	Bajo	Bajo	Algunas preo- cupaciones	Bajo
Riesgo global	Algunas preo- cupaciones	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Algunas preo- cupaciones



Continuación Tabla 7.

Dominio	Chen C.P., 2020	Self W.H. 2020	Ulrich R.J. 2020	Pan H. 2020 (WHO Solidarity)	Omrani A.S. 2020	Brown S.M. 2020	Horby,2020 (RECOVERY)	Cavallanti,2020
Desenlace medido	Evaluar el tiempo hasta las evaluaciones negativas de rRT-PCR.	Estado clínico con escala ordinal de 7 categorías recomendada por la Organización Mundial de la Salud, día 14.	Progresión en términos de severidad de COVID-19 el día 14.	Mortalidad hospitalaria.	Aclaración virológica (estado de PCR negativo) según lo evaluado el día seis.	Escala de resultados ordinarios de COVID a los 14 días.	Primario: Mortalidad a los 28 días Secundarios: Estadía hospitalaria, Alta hospitalaria a los 28 días o menos.	Primario: Escala desenlaces clínicos a 15 días Secundario: Escala desenlaces clínicos a 7 días, muerte hospitalaria, eventos adversos
Intervención vs comparador	HCQ + SOC vs SOC	HCQ vs Placebo	HCQ vs Placebo	HCQ vs SOC	G1: HCQ vs G2: Placebo vs G3: HCQ + AZ	HCQ vs AZ	HCQ vs SOC	HCQ vs SOC y HCQ+AZ vs SOC



(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Riesgo global	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones

Tabla 8. ROBINS - I: Evaluación del riesgo de sesgos de estudios no aleatorizados de intervenciones.

Las respuestas subrayadas en verde son marcadores potenciales de bajo riesgo de sesgo, y las respuestas en rojo son marcadores potenciales para un riesgo de sesgo. Cuando las preguntas se refieren sólo a los post de señalización a otras preguntas, no se utiliza el formato.

Sesgo debido a confusión	
1.1. ¿Existe potencial efecto de confusión en la estimación del efecto de la intervención en este estudio? Si N / PN a 1,1: el estudio se puede considerar que tiene un bajo riesgo de sesgo debido a la confusión y no más preguntas se necesitan para ser considerados?	Si
Si respondió SI/PROBABLEMENTE SI en 1.1: determine si hay necesidad de evaluar confusión que varía en el tiempo:	
1.2. ¿El análisis se basó en dividir el tiempo de seguimiento de los participantes según la intervención recibida? Si N / PN, responda a las preguntas relacionadas con la confusión de la línea de base (1.4 a 1.6) Si Y / PY, pase a la pregunta 1.3?	No
1.3. ¿Los cambios o interrupciones de la intervención probablemente estarían relacionadas con factores pronósticos del resultado? Si N / PN, responda a las preguntas relacionadas con la confusión de la línea de base (1.4 a 1.6) Si Y / PY, responde a las preguntas relacionadas tanto con la confusión inicial como con la confusión que varía en el tiempo (1.7 y 1.8)	Si
Preguntas relacionadas con confusión en la línea de base	
1.4. ¿Utilizaron los autores un método de análisis apropiado que controlaba todos los dominios de confusión importantes?	No
1.5. Si Y / PY a 1,4: ¿Los dominios de la confusión fueron controlados por estrategias válidas y replicables por las variables disponibles en este estudio?	No
1.6. ¿Los autores controlaron las variables posteriores a la intervención que podrían haber sido afectadas por la intervención?	No
Preguntas relacionadas con confusión en la línea de base y confusión que varía en el tiempo	



1.7. ¿Utilizaron los autores un método de análisis apropiado que controlaba todos los dominios de confusión importantes y los factores de confusión variables en el tiempo?	No
1.8. Si Y / PY a 1,7: ¿Los dominios de confusión fueron controlados por estrategias de medición válidas y replicables por las variables disponibles en este estudio??	Probablemente no
Juicio de riesgo de sesgo: Los pacientes no tratados de otro centro y los casos que rechazan el protocolo se incluyeron como controles negativos lo cual no garantiza la comparabilidad de los grupos y podría ser un sesgo de selección dado que algunos de los excluidos que funcionaron como controles podrían presentar comorbilidades que están relacionadas con el desenlace. No se midieron potenciales confusores en la línea de base ni se restringió en los criterios de inclusión para hacer los grupos comparables. Pérdidas diferenciales entre los grupos durante el seguimiento	Serio
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la confusión?	Favorece la intervención
Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	
2.1. ¿La selección de los participantes en el estudio (o en el análisis) se basó en las características de los participantes observadas después del inicio de la intervención? Si N / PN a 2.1: vaya a 2.4?	Si
2.2. Si Y / PY a 2.1: ¿Las variables post-intervención que influyeron en la selección probablemente estarían asociadas con la intervención??	Si
2.3. ¿Las variables post-intervención que influyeron en la selección probablemente estarían influenciadas por el resultado o una causa del resultado??	Si
2.4. ¿El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención coinciden para la mayoría de los participantes?	No
2.5. Si Y / PY a 2.2 y 2.3, o N / PN a 2.4: ¿Se usaron técnicas de ajuste que probablemente corregirían la presencia de sesgos de selección?	No
Juicio de riesgo de sesgo: Los pacientes no tratados de otro centro y los casos que rechazan el protocolo se incluyeron como controles negativos lo cual no garantiza la comparabilidad de los grupos y podría ser un sesgo de selección dado que algunos de los excluidos que funcionaron como controles podrían presentar comorbilidades que están relacionadas con el desenlace	Elija un elemento.
Opcional: ¿Cuál es la dirección predicha del sesgo debido a la selección de los participantes en el estudio?	Favorece la intervención
Sesgo en la clasificación de las intervenciones	



3.1. ¿Se definieron claramente los grupos de intervención?	Probablemente si
3.2. ¿La información utilizada para definir grupos de intervención se registró al inicio de la intervención?	Probablemente si
3.3. ¿Podría la clasificación del estado de intervención haber sido afectada por el conocimiento del resultado o riesgo del resultado?	Probablemente si
Juicio de riesgo de sesgo: Los criterios de inclusión de los pacientes a la intervención control no fueron claros	Moderado
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la clasificación de las intervenciones?	Favorece la intervención
Sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas	
Si su objetivo para este estudio es evaluar el efecto de la asignación de la intervención, responda las preguntas 4.1 y 4.2	
4.1. ¿Hubo desviaciones de la intervención prevista más allá de lo que se esperaría en la práctica habitual??	Probablemente si
4.2. Si Y / PY a 4.1: ¿Fueron estas desviaciones de la intervención deseada desequilibradas entre los grupos y probablemente afectaron el resultado?	Probablemente si
Si su objetivo para este estudio es evaluar el efecto de iniciar y adherirse a la intervención, responda las preguntas 4.3 a 4.6	
4.3. ¿Hubo co-intervenciones importantes equilibradas entre los grupos de intervención??	Elija un elemento.
4.4. ¿Se implementó la intervención con éxito para la mayoría de los participantes?	Elija un elemento.
4.5. ¿Los participantes del estudio se han adherido al régimen de intervención asignado?	Elija un elemento.
4.6. Si N / PN a 4,3, 4,4 o 4,5: ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto del inicio y la adherencia a la intervención?	Elija un elemento.
Juicio de riesgo de sesgo: Pérdidas diferenciales entre los grupos durante el seguimiento no permitió la continuación el seguimiento de algunos pacientes	Moderado
Opcional: ¿Cuál es la dirección predicha del sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas?	Favorece la intervención
Sesgo debido a datos perdidos	
5.1. ¿Se disponía de datos sobre los resultados para todos o casi todos los participantes?	No
5.2. ¿Se excluyeron los participantes por falta de datos sobre el estado de intervención?	Si
5.3. ¿Se excluyeron los participantes debido a la falta de datos sobre otras variables necesarias para el análisis?	Si



5.4. Si PN / N a 5.1, o Y / PY a 5.2 o 5.3: ¿La proporción de participantes y las razones para la falta de datos son similares a través de las intervenciones?	No
5.5. Si PN / N a 5.1 o Y / PY a 5.2 o 5.3: ¿Hay evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?	Elija un elemento.
Juicio de riesgo de sesgo: Pérdidas diferenciales entre los grupos durante el seguimiento. Datos faltantes en los diferentes desenlaces	Serio
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la falta de datos?	Elija un elemento.
Sesgo en la medición de los desenlaces	
6.1. ¿Podría la medición de los resultados haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida??	Probablemente si
6.2. ¿Los evaluadores de resultados eran conscientes de la intervención recibida por los participantes del estudio??	Si
6.3. ¿Fueron comparables los métodos de evaluación de resultados entre los grupos de intervención?	Probablemente si
6.4. ¿Hubo algún error sistemático en la medición del resultado relacionado con la intervención recibida?	Probablemente no
Juicio de riesgo de sesgo: Pérdidas diferenciales entre los grupos durante el seguimiento. Datos faltantes en los diferentes desenlaces	Moderado
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la medición de los resultados?	Favorece la intervención
Sesgo en la selección de los resultados reportados	
Es probable que la estimación del efecto notificado sea seleccionada, sobre la base de los resultados obtenidos, a partir de:	Si
7.1. ¿...medidas de resultados múltiples dentro del dominio de resultados?	
7.2. ¿... análisis múltiples de la relación intervención-resultado?	Si
7.3. ¿... diferentes subgrupos??	Si
Juicio de riesgo de sesgo: Múltiples comparaciones del desenlace de interés a través de todo el seguimiento y entre grupos	Serio
Opcional: ¿Cuál es la dirección predicha de sesgo debido a la selección del resultado reportado?	Elija un elemento.
Sesgo global	
Juicio de riesgo de sesgo: Existen seria deficiencia metodológicas que se mencionan a continuación con los cual exista presencia de confusión residual, sesgo de selección e información:	Crítico



<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes no tratados de otro centro y los casos que rechazan el protocolo se incluyeron como controles negativos lo cual no garantiza la comparabilidad de los grupos y podría ser un sesgo de selección dado que algunos de los excluidos que funcionaron como controles podrían presentar comorbilidades que están relacionadas con el desenlace • No se midieron potenciales confusores en la línea de base ni se restringió en los criterios de inclusión para hacer los grupos comparables • Múltiples comparaciones del desenlace de interés a través de todo el seguimiento y entregupos • No se muestra si los controles eran representativos en relación con el grupo de casos. No se muestra la tabla 1 del ensayo • No dan detalles si la medición del desenlace fue homogénea entre los grupos • Pérdidas diferenciales entre los grupos durante el seguimiento. • Datos faltantes en los diferentes desenlaces 	
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista global del sesgo para este resultado?	Favorece la intervención

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE.

HCQ vs cuidado estándar

Pregunta: HCQ comparado con Cuidado estándar para con SARS-CoV-2/COVID-19

Bibliografía:

1. H. Pan, R. P, A.-M. H-R, M.-P. P, V. S, Q. AK, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med [Internet]. 2020; Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexc&NEWS=N&AN=633586830>
2. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Aurelio Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1009
3. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8.



4. Cavalcanti, Alexandre B et al. "Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19." The New England journal of medicine vol. 383,21 (2020): 2041-2052. doi:10.1056/NEJMoa2019014

5. P. G, J.-C. L, P. P, V.T. H, L. M, M. M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 Jul;56(1):105949. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad hospitalaria (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/833	3/809	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.19 (0.89 a 1.59)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------	-------	---	---	--------------	---------

Ventilación mecánica (seguimiento: 28 días)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	35/85	27/82	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.26 (0.65 a 2.46)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Reducción de la carga de ARN viral en frotis nasofaríngeos en los días 3 y 7 después del inicio del tratamiento

0 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	Las diferencias medias en la carga viral el día 3 fueron y -1,41 (SE 0.15) y - 1,41 (SE 0.14) Log10 copias / ml en el intervención y en el brazo de control, respectivamente (diferencia [d] 0,01 [IC del 95%: -0,28; 0,29]) Las diferencias medias en la carga viral al día 7 (-3,44 (SE 0.19) frente a -3,37 (0.18); d -0,07 [IC 95%:-0,44; 0,29])
--	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------------------	---



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Hospitalización

293 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERAD O	11/157 (7.0%)	8/136 (5.9%)	no estimable	70 por 1000	
--	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------------	------------------	--------------	--------------	-------------	--

Tiempo desde la aleatorización hasta la resolución completa de los síntomas dentro del período de seguimiento (seguimiento: media 28 días)

0 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERAD O	La mediana del tiempo desde la aleatorización hasta la resolución de los síntomas de Covid-19 el grupo de intervención (10,0, IQR 4-18) VS control (12,0 días, IQR 6-21); prueba de rango logarítmico para análisis de supervivencia, P=0,38.				
--	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------------	---	--	--	--	--

Reacciones adversas (seguimiento: media 28 días)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
353 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))		serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	16/184 (8.7%)	121/169 (71.6%)	no estimable	87 por 1000	

Proporción de pacientes con curación virológica al día 6, en pacientes COVID-19 tratados con hidroxiclороquina y en pacientes control COVID-19. (seguimiento: media 6 días ; evaluado con : PCR nasofaríngea negativa)

1	estudios observacionales	muy serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	14/20 (70.0%)	2/16 (12.5%)	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------------------	-----------------	--------------	--	------------------	---------

Mortalidad a 28 días o menos de hospitalización



Certeza de la evaluación								Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	421/1561	790/3155		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.09 (0.97 a 1.23)	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Alta hospitalaria a los 28 días o menos

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	931/1561	1983/3155		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.90 (0.83 a 0.98)	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------	-----------	--	---	---	------------------	---------

Necesidad de ventilación mecánica invasiva o muerte



Certeza de la evaluación								Nº de pacientes		Efecto		Certeza a	Importanci a
Nº de estudio s	Diseño de estudio	Riesg o de sesgo	Inconsistenci a	Evidenci a indirecta	Imprecisió n	Otras consideracione s	HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
1	ensayos aleatorio s	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	399/1561 (25.6%)	705/3155 (22.3%)	RR 1.14 (1.03 a 1.27)	31 más por 1000 (de 7 más a 60 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	

Necesidad de ventilación mecánica invasiva

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	128/1561 (8.2%)	225/3155 (7.1%)	RR 1.15 (0.93 a 1.41)	11 más por 1000 (de 5 menos a 29 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	---------------	---------

Estado clínico a 15 días (evaluado con : Escala ordinal de 7 niveles)



Certeza de la evaluación								Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0		OR 1.21 (0.69 a 2.11)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Estado clínico a 7 días (evaluado con : Escala ordinal de 6 niveles)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0		OR 0.92 (0.61 a 1.38)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----	-----	--	-----------------------	--	---------------	------------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad hospitalaria

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio	ninguno	7/159 (4.4%)	6/173 (3.5%)	HR 1.47 (0.48 a 4.53)	16 más por 1000 (de 18 menos a 113 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------	---------	--------------	--------------	-----------------------	--	------------------	---------

Eventos adversos



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	33,7%		22,6%	P =0,001 para la aparición de cualquier evento adverso , para hidroxycloquina sola frente a control). P = 0,01para la aparición de un intervalo QT (QTc) corregido de más de 480 ms en 7 días (HCQ 14.2% vs control 1,7%)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de momios; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

a. Estudio de etiqueta abierta. Lo que puede afectar la tasa de EA declarados (los EA se informan con menos frecuencia en un grupo de control sin placebo). El enmascaramiento no fue posible porque no se pudo preparar un placebo debido a la naturaleza de emergencia del ensayo. Los técnicos de laboratorio desconocían la asignación al tratamiento de los participantes, la respuesta al tratamiento y los resultados de PCR anteriores en todos los momentos. •60 (8,0%) participantes fueron finalmente excluidos del análisis ITT debido a RT-PCR negativa en la línea de base que faltaba RT-PCR en todas las visitas de seguimiento, o retiro del consentimiento, lo que arrojó una población ITT de 293 pacientes con Covid-19. •Durante el seguimiento, 23 participantes tuvieron una desviación del protocolo •En primer lugar, las evaluaciones clínicas del día 7 no se programaron originalmente y, por lo tanto, el número de pacientes analizados para detectar positividad viral en este momento fue menor en c

b. Existen seria deficiencia metodológicas con los cual exista presencia de confusión residual, sesgo de selección e información no puede ser descartada



- c. Ensayo clínico no cuenta con enmascaramiento
- d. La escala usada para medición de desenlace no es clara

HCQ más cuidado estándar vs cuidado estándar

Pregunta: HCQ y cuidado estándar comparado con cuidado estándar en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19

Bibliografía:

1. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: a Multicenter Randomized Controlled Study. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2020 Oct;103(4):1635–9. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0873>



2. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, Tseng T-Y, Wong H-L, Kuo C-Y, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). PLoS One. 2020;15(12):e0242763. 3. H. P, R. P, A.-M. H-R, M.-P. P, V. S, Q. AK, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med [Internet]. 2020; Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexc&NEWS=N&AN=633586830>
3. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
4. Lyngbakken, M.N., Berdal, JE., Eskesen, A. et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. Nat Commun 11, 5284 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19056-6>

Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ y cuidado estándar	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Severidad de la enfermedad después de 28 días (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Guía de la OMS)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	45/97 (46.4%)	64/97 (66.0%)	p 0.06 (-- a --)	-	⊕⊕○○ BAJA	NO ES IMPORTANT E
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	------------------	------------------	---------------------	---	--------------	-------------------------

Duración para la obtención de PCR negativa (evaluado con : Prueba PCR)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ y cuidado estándar	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	97	97	-	MD 0.63 días más (2.45 menos a 2.45 más)	⊕⊕○○ BAJA	NO ES IMPORTANTE

Duración en alta hospitalaria

1	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	97	97	-	MD 0.23 días más alto. (2.19 menor a 2.19 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	---	--------------	------------------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ y cuidado estándar	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Duración para la obtención de rRT-PCR negativa (evaluado con : Días)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	21	12	-	median 5 días más alto. (1 más alto. a 9 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	NO ES IMPORTANT E
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	---	--------------	-------------------

Tiempo en recuperación clínica (evaluado con : días)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	21	12	-	median 6 más alto. (5 más alto. a 9 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	NO ES IMPORTANT E
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	--	--------------	-------------------

Conversión negativa del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (seguimiento: media 28 días)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ y cuidado estándar	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La probabilidad de conversión negativa a los 28 días en el grupo de atención estándar más hidroxycloquina fue del 85,4% (intervalo de confianza del 95%: 73,8% a 93,8%), similar a la del grupo de atención estándar (81,3%, 71,2% a 89,6%). La diferencia entre los grupos fue del 4,1% (intervalo de confianza del 95%: -10,3% a 18,5%).				⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Mejoría clínica a los 28 días (seguimiento: media 28 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La probabilidad de alivio de los síntomas a los 28 días fue similar en pacientes con tratamiento estándar con hidroxycloquina (59,9%, intervalo de confianza del 95%, 45,0% a 75,3%) y sin hidroxycloquina (66,6%, 39,5% a 90,9%). La diferencia entre los grupos fue del -6,6% (-41,3% a 28,0%).				⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--	--	--	------------------	---------

Seguridad (seguimiento: mediana 28 días)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ y cuidado estándar	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se registraron eventos adversos en 7/80 (9%) no receptores de hidroxycloquina y en 21/70 (30%) receptores de hidroxycloquina. El evento adverso más común en los receptores de hidroxycloquina fue la diarrea, notificada en 7/70 (10%) pacientes versus 0/80 en el cuidado habitual. Dos receptores de hidroxycloquina informaron eventos adversos graves				⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Tasa de disminución de la carga viral del SARS-CoV-2 en la orofaringe desde el inicio hasta las primeras 96 h después de la aleatorización. (seguimiento: media 96 Horas)

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	La tasa de reducción de la carga viral del SARS-CoV-2 fue de 0,24 (IC del 95%: 0,03 a 0,46) log10 copias de ARN / ml / 24 h en el grupo de hidroxycloquina y 0,14 (IC del 95%: -0,10 a 0,37) log10 copias de ARN / ml / 24 h en el grupo de atención estándar (diferencia de la tasa de reducción entre los grupos 0,11 [IC del 95%: -0,21 a 0,43] log10 copias de ARN / ml / 24 h				⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	--	--------------	---------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ y cuidado estándar	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	Mortalidad: Un sujeto (3,7%) murió en el hospital en el grupo de hidroxycloquina más atención estándar y un sujeto (3,9%) murió en el hospital en el grupo de atención estándar sola			⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	--------------	---------

Estado clínico (seguimiento: media 14 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	Estado clínico: Según la escala de 7 puntos en el día 14 después de la aleatorización (razón de probabilidades acumulada 1,11 [IC del 95%: 0,31 a 4,01] al comparar hidroxycloquina más atención estándar con atención estándar sola			⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	--------------	---------

Cambio en el grado de enfermedad cuantificado por NEWS2 desde la aleatorización hasta las 96 h (seguimiento: media 96)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ y cuidado estándar	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	Cambio en el grado de enfermedad cuantificado por NEWS2 desde la aleatorización hasta las 96 h: cambio en NEWS2 desde la aleatorización hasta las 96 h posteriores a la aleatorización (cambio medio marginal 0,47 [IC del 95%: -0,58 a 1,53] puntos en el grupo de hidroxycloquina; 0,29 [IC del 95%: -0,88 a 1,46] puntos en la atención estándar grupo; diferencia entre los grupos 0,18 [IC del 95%: -1,40 a 1,76] puntos				⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Eventos adverso serios

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	5/27 (18.5%)	6/26 (23.1%)	no estimable		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	--------------	--	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. En la calificación de RoB-2 hay limitaciones en sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.



- b. No se realizó cegamiento.
- c. Hay algunas consideraciones en el RoB-2 en el sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- d. Estudio es de etiqueta abierta (los fármacos no se enmascararon) Los pacientes, investigadores y estadísticos no estaban enmascarados a la asignación del tratamiento. Después de dos revisiones extensas de datos de seguridad y eficacia se realizó la terminación anticipada del ensayo lo que llevo a que solo se inscribieron dos pacientes con enfermedad grave, no se presentan los resultados sobre la mejoría clínica. No se informaron desenlaces secundarios previstos en el protocolo por la falta de poder
- e. El diagnostico de covid-19 fue un diagnóstico clínico y no de laboratorio con PCR •Estudio pragmático de etiqueta abierta lo pudo haber influido en los resultados •Debido a la rápida disminución de la incidencia de COVID-19 en Noruega, el patrocinador del ensayo detuvo prematuramente el ensayo el 25 de mayo de 2020 y no pudieron excluir una diferencia clínicamente importante en la cinética viral entre los dos brazos debido a la falta de potencia.
- f. Tamaño de muestra reducido y falta de poder

HCQ vs Placebo

Pregunta: HCQ comparado con Placebo en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19

Bibliografía:

1. W.H. S, M.W. S, L.M. L, J.D. C, D.C. A, R.G. B, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2020 Dec;324(21):2165–76. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f8b6eb8f3ffc5977458a2d8f9147df510aec9e4b>
2. R.J. U, A.B. T, E. C, J. E, M. B, J.A. D, et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): A multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020;7(10). Available from: <https://academic.oup.com/ofid>
3. A.S. O, S.A. P, S.A. T, T.R.E. H, P.V. C, C.E. T, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. EClinicalMedicine [Internet]. 2020;29–30:100645. Available from: <http://www.thelancet.com/journals/eclinm/issue/current>
4. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Oct 20; 173(8):623-631.



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HQ	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Evolución del estado clínico (seguimiento: 14 días ; evaluado con : Días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/242	-/237	OR 1.02 (0.73 a 1.42)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------	-------	---------------------------------	--	--------------	---------

Muerte (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	25/242 (10.3%)	25/237 (10.5%)	OR -0.2 (-5.7 a 5.3)	130 menos por 1000 (de 1000 menos a 279 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------	-------------------	--------------------------------	---	--------------	---------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tiempo de recuperación

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/242	-/237	OR 0.97 (0.69 a 1.35)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------	-------	---------------------------------	---	--------------	---------

Alta hospitalaria

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/242	-/237	OR 1.17 (0.85 a 1.61)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------	-------	---------------------------------	---	--------------	---------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Paro cardíaco tratado con reanimación cardiopulmonar

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	10/242 (4.1%)	4/237 (1.7%)	OR 2.51 (0.78 a 8.12)	24 más por 1000 (de 4 menos a 105 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	--------------	-----------------------	--	-----------	---------

Progresión en estadio grave

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11/67 (16.4%)	6/61 (9.8%)	p 0.35	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	-------------	--------	---	-----------	---------

Cambios electrocardiográficos (evaluado con : Intervalo QT)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3/67 (4.5%)	1/61 (1.6%)	p 0.68	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Eventos adversos

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	38/67 (56.7%)	36/61 (59.0%)	p 0.933	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	---------------	----------------	---	-----------	---------

Curación virológica (seguimiento: 6 días ; evaluado con : PCR negativa)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	19/149 (12.8%)	18/147 (12.2%)	RR 1.04 (0.57 a 1.90)	5 más por 1000 (de 53 menos a 110 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	--	-----------	---------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HQ	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Cambios electrocardiográficos (evaluado con : prolongación QT >60mseg)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/152 (2.6%)	2/148 (1.4%)	p 0.641	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--------------	---------	---	-----------	---------

Cambio en la gravedad general de los síntomas durante 14 días usando la Escala Análoga Visual (seguimiento: media 14 días ; evaluado con : Escala Análoga Visual)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Cambio en la gravedad de los síntomas durante 14 entre los grupos de hidroxycloquina fue -2.60 (0.12) puntos y placebo fue -2.33 (0.12) (diferencia en la gravedad de los síntomas: relativa, 12%; absoluta, -0,27 puntos [IC del 95%, 0,61 a 0,07 puntos]; p=0,117).			⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	-----------	---------

Incidenia nominal de todas las hospitalizaciones y muertes (seguimiento: media 14 días)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Hidroxiclорокина: 4 hospitalizaciones más 1 muerte no hospitalizada Versus placebo ocurrieron 10 hospitalizaciones (2 no relacionadas con COVID-19), incluida una muerte hospitalizada, p=0,29.				⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Efectos adversos: (seguimiento: media 5 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	92/212 (43.4%)	46/211 (21.8%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------	-------------------	--------------	--	------------------	---------

Explicaciones

a. El 16% de los participantes que contribuyeron con datos al criterio de valoración principal tuvieron un resultado negativo confirmado en una prueba de PCR. Desenlace informado por el paciente por el cual el riesgo de sesgo del entrevistado no puede ser descartado. Adicionalmente de empleo el VAS que no es una escala válida para severidad de los síntomas

b. Intervalo de confianza amplios

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios; **RR:** Razón de riesgo



HCQ + Azitromicina vs Cuidado estándar

Pregunta: Hidroxicloroquina +azitromicina comparado con Cuidado estándar para infección por SARS COV 2

Bibliografía: Cavalcanti, Alexandre B et al. "Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19." The New England journal of medicine vol. 383,21 (2020): 2041-2052. doi:10.1056/NEJMoa2019014

Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidroxicloroquina +azitromicina	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Estado clínico a 15 días (evaluado con : Escala ordinal de 7 niveles)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	OR 0.99 (0.57 a 1.63)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----	-----	-----------------------	--	------------------	---------

Estado clínico a 7 días (evaluado con : Escala ordinal de 6 niveles)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidroxicloroquina +azitromicina	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	OR 0.81 (0.54 a 1.22)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Mortalidad hospitalaria

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5/172 (2.9%)	6/173 (3.5%)	HR 0.64 (0.18 a 2.21)	12 menos por 1000 (de 28 menos a 40 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	---	-----------	---------

Eventos adversos



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidroxicloroquina + azitromicina	Cuidado estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	33.7%	39,3%	<p>P <0,001 para la aparición de cualquier evento adverso , para hidroxicloroquina + azitromicina sola frente a control).</p> <p>P = 0,04 para la aparición de un intervalo QT (QTc) corregido de más de 480 ms en 7 días (HCQ 14.7% vs control 1,7%)</p>		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

a. La escala usada para medición de desenlace no es clara

HCQ vs Azitromicina



Pregunta: HCQ comparado con Azitromicina en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19

Bibliografía:

1. A.S. O, S.A. P, S.A. T, T.R.E. H, P.V. C, C.E. T, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. EClinicalMedicine [Internet]. 2020;29–30:100645. Available from: <http://www.thelancet.com/journals/eclinm/issue/current>
2. S.M. B, I. P, N. K, L. L, B.J. W, N. S, et al. Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Hospitalized Patients with COVID-19 (HAHPS): Results of a Randomized, Active Comparator Trial. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2a88c924413fde318363d5443d61d23efbc842be>

Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Azitromicina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Curación virológica (seguimiento: 6 días ; evaluado con : PCR negativa)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	19/149 (12.8%)	16/152 (10.5%)	RR 1.21 (0.65 a 2.26)	22 más por 1000 (de 37 menos a 133 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	-----------	---------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Azitromicina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Cambios electrocardiográficos (evaluado con : Prolongación QT >60mseg)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/152 (2.6%)	5/152 (3.3%)	p 0.641 (-- a --)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--------------	-----------------------------	------------------------------------	--------------	---------

Escala de resultados ordinales de COVID-19 (seguimiento: 14 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/42	-/43	OR 1.16 (0.68 a 1.96)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	------	---------------------------------	---	--------------	---------

Días libre de hospitalización (seguimiento: 28 días)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCQ	Azitromicina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/42	-/43	OR 0.91 (0.54 a 1.54)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Días libre de UCI (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/42	-/43	OR 0.85 (0.50 a 1.46)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	------	---------------------------------	--	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **OR:** Razón de momios

CQ vs Lopinavir/Ritonavir



Pregunta: CQ comparado con Lopinavir / Ritonavir en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19

Bibliografía:

1. M. H, T. T, P. P, M. L, R. M, J. L, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. J Mol Cell Biol [Internet]. 2020;12(4):322–5. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=631416180>

Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CQ	Lopinavir / Ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Aclaramiento virológico (seguimiento: 14 días ; evaluado con : RT-PCR negativa)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^b	ninguno	10/10 (100.0%)	11/12 (91.7%)	RR 1.09 (1.00 a 1.33)	83 más por 1000 (de 0 menos a 303 más)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	-------------------	------------------	--------------------------	--	------------------	------------------

Alta hospitalaria (seguimiento: 14 días)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CQ	Lopinavir / Ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^b	ninguno	10/10 (100.0%)	6/12 (50.0%)	RR 2.00 (1.33 a 4.00)	500 más por 1000 (de 165 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE

Recuperación clínica (seguimiento: 10 días)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^b	ninguno	8/10 (80.0%)	7/12 (58.3%)	RR 1.37 (0.80 a 2.80)	216 más por 1000 (de 117 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	---	---------------	------------------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Hay presencia de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, sesgo en la medición del resultado y sesgo en la selección del resultado informado.



b. La muestra es baja no se realizó cegamiento y en el desarrollo del artículo faltó detalles metodológicos importantes.

HCQ dosis altas vs HCQ dosis bajas

Pregunta: [Cloroquina dosis alta] comparado con [cloroquina en dosis bajas] para [Pacientes adultos que fueron hospitalizados con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) confirmado o probable]

Bibliografía:

1. Borba MGS, Almeida Val FF, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Apr 24; 3(4):e208857.

Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Cloroquina dosis alta]	[cloroquina en dosis bajas]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Reducción de la letalidad en al menos un 50% en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis baja (seguimiento: media 13 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	16/41 (39.0%)	6/40 (15.0%)	OR 3.6 (1.2 a 10.6)	238 más por 1000 (de 25 más a 502 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	-----------------	------------------------	--	--------------	---------



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Cloroquina dosis alta]	[cloroquina en dosis bajas]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento, eventos adversos graves y discontinuación prematura o temporal del tratamiento.

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	El grupo de dosis alta para el intervalo QTc superior a 500 milisegundos (7 de 37 [18,9%]) en comparación con el grupo de dosis baja (4 de 36 [11,1%]), disminución de la hemoglobina: 7/24 (19,2%) Vs 4/18 (22,2%), aumento de creatinina: 9/23 (39.1%) Vs 7/15 (46.7%), CK aumentó: 7/14 (50,0) Vs 6/19 (31,6), CKMB aumentado 7/13 (53,8) Vs 3/13 (23,1) y taquicardia ventricular 2/37 (2,7) Vs 0/36			⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Análisis interino de seguridad por lo que la falta de poder no podría ser descartada. Adicionalmente, error de clasificación al incluir personas de salud sin confirmación diagnóstica de covid-19 por PCR.

b. Intervalos de confianza amplio y tamaño de muestra reducido



Febuxostat (FBX) vs HCQ

Pregunta: [Febuxostat (FBX)] comparado con [hidroxicloroquina (HCQ)] para [Pacientes ambulatorios adultos con enfermedad respiratoria moderada de COVID-19.]

Bibliografía:

1. Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, Alizadeh-Navaei R, Rouhanizadeh H, Khorasani G, et al. Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial. Int J Clin Pract. 2020 Nov; 74(11):e13600. doi: 10.1111/ijcp.13600.

Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Febuxostat (FBX)]	[hidroxicloroquina (HCQ)]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tasa de hospitalización: (seguimiento: media 7 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	3/29 (10.3%)	3/22 (13.6%)	no estimable		⊕⊕○ ○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	--------------	--	------------------	---------

Mejorías clínicas (p. Ej., Resolución de la fiebre, tos y disnea)



Certeza de la evaluación							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Febuxostat (FBX)]	[hidroxicloroquina (HCQ)]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Mejorías clínicas: La fiebre, la tos y la taquipnea se mitigaron significativamente en ambos grupos después de cinco días de tratamientos sin diferencias significativas entre los grupos.				⊕⊕○ ○ BAJA	CRÍTICO

Mejoría de los hallazgos de la TC a los 14 días después del inicio del tratamiento. (seguimiento: media 14 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Mejoría de los hallazgos de la TC a los 14 días después del inicio del tratamiento: Los porcentajes medios de afectación pulmonar se redujeron significativamente al 7,3% y al 8% después de 14 días de tratamiento con FBX y HCQ, respectivamente, en los que la reducción ajustada de la afectación pulmonar fue del 47,4% ± 17 y el 58,3% ± 13.7 como en comparación con los hallazgos iniciales de la TC (p= 0,004 y <0,001, respectivamente).				⊕⊕○ ○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones



- a. Ensayo simple ciego donde los participantes y los que analizan los datos eran conscientes de la intervención
- b. Tamaño de muestra reducido y pérdida de poder para estimar cualquier efecto



La salud
es de todos

Minsalud



MINSALUD



www.minsalud.gov.co



Carrera 13 No. 32-76, piso 1
Bogotá, D.C., Colombia



@MinSaludCol



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



@ietscolombia



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)



Análisis parcial de productos Componente 1 del Contrato 9677-MECOV19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el párrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas.

¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la estructura PICO o de otra estructura específica según el objetivo?

Si. La pregunta, su estructura PICO y el objetivo son coherentes entre sí.

¿Contiene un apartado indicando que los métodos de revisión fueron establecidos antes de la realización de la misma?

No. Pero se indica que el protocolo de la revisión fue registrado previamente en la base de PROSPERO, solamente se sugiere indicar si hubo alguna desviación respecto al mismo y la razón.

Respuesta IETS.

Se ajusta

¿Se sustentan los diseños seleccionados para incluir en la revisión?

Si. Se sustenta la razón de inclusión de estudios clínicos, incluyendo los no aleatorizados.

¿Se utiliza una estrategia de búsqueda exhaustiva?

Si. Se incluyen las bases recomendadas para revisiones sistemáticas, el uso de términos controlados y una descripción detallada de las estrategias utilizadas en el Anexo 1.

¿La selección de los estudios se realiza por duplicado?

Si. Se sugiere incluir si se realizó un piloto para este paso.

¿Se realiza la extracción por duplicado?

Parcial. Se sugiere indicar si los dos revisores fueron independientes o no, se sugiere indicar si se realizó un piloto o no en la extracción.

Respuesta IETS.

Se ajusta



¿Se presenta un listado de estudios excluidos y se justifica la razón?

Si. En el Anexo 4.

¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?

Si. Mediante los Anexos 3.

¿Se utiliza una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos?

Si. Se utilizan las herramientas de evaluación de estudios clínicos aleatorizados y no aleatorizados.

¿Se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos?

Si. en el Anexo 3.

Si se realiza un metanálisis:

¿Se utilizan métodos estadísticos apropiados para combinar resultados?

Pendiente, se realiza una aparente síntesis de los datos cuantitativos mediante metanálisis pero no se menciona en la metodología nada en relación a ello, las condiciones para uso de efectos aleatorios o finos y demás particularidades estadísticas.

Respuesta IETS.

Se ajusta

¿Se evalúa el riesgo de sesgos en estudios individuales en los resultados del metanálisis u otras síntesis de evidencia?

Parcial. Se realiza una evaluación individual del riesgo de sesgos y su impacto en cada estudio, sería interesante en aquellas síntesis que apliquen, observar el efecto de aquellos estudios de alto riesgo mediante análisis de sensibilidad.

¿Se considera la evaluación de riesgo de sesgos de estudios individuales al interpretar o discutir los resultados de la revisión?



Si. Se consideran las particularidades metodológicas de los documentos al presentar los resultados.

¿Se presenta una explicación y se discute la heterogeneidad observada en los resultados?

Si. Se tiene en consideración la heterogeneidad de los diferentes tipos de resultados considerados.

Si se realiza una síntesis cuantitativa, ¿Se lleva a cabo una adecuada indagación de los sesgos de publicación, y se discute su probable impacto en los resultados de la revisión?

Si. se evalúan las diferencias entre estudios y sus implicaciones para los resultados.

¿Se menciona la fuente de financiamiento y fuentes de conflicto de interés para realizar la revisión?

Si, los autores informan no tener conflicto de interés y su independencia editorial, y explícitamente se menciona que esta revisión es producto del Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres.