

Lima, junio de 2020

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 12-2020

**Efectividad y seguridad de la  
Hidroxicloroquina y Cloroquina en el  
tratamiento de la infección  
asintomática y casos leves de COVID-19  
*Actualización al 05 de junio de 2020***



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

REVISIÓN RÁPIDA

## **Efectividad y seguridad de la Hidroxiclороquina y Cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19 *Actualización al 05 de junio de 2020***

Ciudad de Lima / Perú / Junio 2020

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

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

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

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

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Jefatura del Instituto Nacional de Salud.

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

## **Autores**

Fabiola Huaroto<sup>1</sup>

## **Revisores**

Patricia Caballero<sup>1</sup>

Nora Reyes<sup>1</sup>

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

### **Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

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



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

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

### **Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Efectividad y seguridad de la Hidroxicloroquina y Cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19. *Actualización al 05 de junio de 2020*. Elaborado por Fabiola Huaroto. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 12-2020.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	9
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	11
III. METODOLOGÍA .....	11
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES .....	27
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES .....	28
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	28
VIII. FINANCIAMIENTO .....	28
IX. REFERENCIAS.....	29
X. ANEXOS .....	33

## MENSAJES CLAVES

- El espectro de COVID-19 es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte. Se ha estimado que la proporción de individuos asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados.
- El objetivo de la revisión fue actualizar las evidencias científicas sobre la efectividad y seguridad de la hidroxicloroquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.
- Se identificaron 6 estudios, un ensayo clínico aleatorizado y cinco estudios de cohorte, que evaluaron el uso de hidroxicloroquina, sola o combinada con azitromicina en comparación a su no administración, en el tratamiento de COVID-19.
- La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con casos leves y moderados de COVID-19. Sólo un estudio incluyó pacientes ambulatorios atendidos en el sector privado. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue reportado en cuatro estudios y osciló entre 0 a 17 días.
- No se evidenció un efecto benéfico de la hidroxicloroquina sobre la conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2 (Certeza de la evidencia Baja), ni en la mejoría de los síntomas, no disminuyó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y tampoco redujo la mortalidad (Certeza de la evidencia Muy Baja). El ingreso a UCI fue más frecuente en aquellos que recibieron hidroxicloroquina, aunque la certeza de la evidencia fue Muy baja.
- La administración de hidroxicloroquina se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos, en su mayoría gastrointestinales (calidad de evidencia Muy Baja). Existe mucha incertidumbre respecto a la magnitud del riesgo de hidroxicloroquina, sola o combinada con azitromicina, para el desarrollo de arritmias ventriculares o prolongación del intervalo QT en la población de interés.

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



## RESUMEN EJECUTIVO

### ANTECEDENTES

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019(1). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (2,3). Se ha estimado que la proporción de asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados y se ha descrito el rol de este grupo en la transmisión de la infección; por lo que existe una urgente necesidad de contar con un antiviral eficaz y seguro (4,5). La Hidroxicloroquina y Cloroquina, han sido propuestas como potencial alternativa terapéutica para COVID-19 debido a su actividad antiviral in vitro sobre SARS-CoV-2 y un posible efecto inmunomodulador y sinergismo con azitromicina. En vista de ello, se elaboró la Revisión Rápida N° 11-2020 con el fin revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la hidroxicloroquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19. El presente documento corresponde a una actualización de la revisión previa.

### OBJETIVO

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

### METODOLOGÍA

La pregunta abordada en la revisión fue: *En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, asintomáticos o con enfermedad leve, ¿el uso de hidroxicloroquina (con o sin azitromicina) o cloroquina (con o sin azitromicina) comparado con placebo o no uso, es eficaz y seguro?* Se consideró incluir estudios controlados. Para ello, se actualizó la búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Registro de estudios COVID-19 de Cochrane, Google Scholar, OMS y OPS y medRxiv, desde el 26 de mayo de 2020 (última fecha de búsqueda de la Revisión Rápida N°11-2020) hasta el 05 de junio de 2020. Según fuera aplicable, se evaluó el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia identificada.

## RESULTADOS

- Se identificaron 6 estudios, un ensayo clínico aleatorizado y cinco estudios de cohorte, que evaluaron el uso de hidroxiclороquina, sola o combinada con azitromicina en comparación a su no administración, en el tratamiento de COVID-19.
- La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con casos leves y moderados de COVID-19. Sólo un estudio incluyó pacientes ambulatorios atendidos en el sector privado. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue reportado en cuatro estudios y osciló entre 0 a 17 días.  
El ensayo clínico fue de bajo riesgo de sesgo para el desenlace negativización del RT-PCR para SARS-CoV-2 y alto riesgo de sesgo para el desenlace de mejoría de los síntomas y efectos adversos. El riesgo de sesgo fue variable entre los estudios de cohorte, desde riesgo crítico a riesgo serio.
- No se evidenció un efecto benéfico de la hidroxiclороquina sobre la conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2 (Certeza de la evidencia Baja), ni en la mejoría de los síntomas, no disminuyó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y tampoco redujo la mortalidad (Certeza de la evidencia Muy Baja). El ingreso a UCI fue más frecuente en aquellos que recibieron hidroxiclороquina, aunque la certeza de la evidencia fue Muy baja.
- La administración de hidroxiclороquina se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos, en su mayoría gastrointestinales (calidad de evidencia Muy Baja). Existe mucha incertidumbre respecto a la magnitud del riesgo de hidroxiclороquina, sola o combinada con azitromicina, para el desarrollo de arritmias ventriculares o prolongación del intervalo QT en la población de interés.

## CONCLUSIONES

- Hasta la fecha, existe mucha incertidumbre respecto a si hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina ofrece o no un beneficio clínico en el tratamiento de casos leves y moderados de COVID-19.
- Al momento, no hay evidencia que sustente el uso de hidroxiclороquina y cloroquina en casos de infección asintomática por SARS-CoV-2.

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

## INTRODUCCIÓN

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

El tratamiento con un antiviral en el estadio temprano de la infección, debería lograr la eliminación de la carga viral, reducir la duración de los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad y limitar la transmisión de persona a persona (Siddiqi & Mehra, 2020). La hidroxiclороquina y cloroquina, dos antimaláricos utilizados también como tratamiento del lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, han sido propuestos como potencial alternativa terapéutica para COVID-19 debido a su actividad antiviral in vitro sobre SARS-CoV-2 y se ha postulado un efecto inmunomodulador y un sinergismo con la administración conjunta con azitromicina (Wang et al., 2020; Yao et al., 2020; Liu et al., 2020; Andreania, 2020). En vista de ello, se elaboró la Revisión Rápida N° 11-2020: Efectividad y seguridad de la Hidroxiclороquina y Cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19, con el fin revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la hidroxiclороquina y cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19. El presente documento corresponde a una actualización de la revisión previa.

## I. OBJETIVO

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

## II. METODOLOGÍA

### 1. Formulación de pregunta PICO

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

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

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

## 2. Criterios de elegibilidad

### Criterios de inclusión

- El estudio incluye la población, intervención, comparador y desenlaces de acuerdo a la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Estudios controlados como ensayos clínicos, estudios de cohorte o caso-control o revisiones sistemáticas que reporten desenlaces para COVID-19 leve o infección asintomática. Las revisiones sistemáticas que no reportaron desenlaces enfocados en casos leves e infección asintomática, fueron revisadas a fin de identificar si incluían estudios en la población de interés.

### Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV- 2.

- Serie de casos, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.
- Estudios que evalúen el uso de hidroxiclороquina o cloroquina destinada a prevenir la infección por SARS-CoV-2.
- Estudios que evalúan el uso de hidroxiclороquina asociado a otra intervención (distinta de Azitromicina) para tratamiento de COVID-19.

### **3. Estrategia de búsqueda**

Se realizó la actualización de la estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Cochrane Library, Registro de estudios COVID-19 de Cochrane, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares), y Google Scholar, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros: MeSH) para COVID-19, hidroxiclороquina y Cloroquina. La búsqueda sistemática se efectuó a partir de la fecha límite de la Revisión Rápida N°11-2020, desde el 26 de mayo de 2020 hasta el 05 de junio de 2020, para identificar nuevos estudios publicados. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el Anexo 01.

Adicionalmente, se efectuó una búsqueda manual para identificar si estaba disponible la publicación o nuevas versiones de los estudios identificados en la revisión previa como manuscritos no publicados ni revisados por certificación de pares.

### **4. Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

De estar disponible la publicación de los estudios reportados en la revisión previa como manuscritos no publicados ni revisados por certificación de pares, o de estar disponibles nuevas versiones de los mismos, se seleccionó y extrajo los datos del artículo publicado o en su defecto de la última versión disponible.

### **5. Evaluación de calidad de la evidencia**

En un primer paso, se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios que fueran incluidos, utilizando herramientas de acuerdo al diseño de investigación como Riesgo de Sesgo (RoB) de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos, AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas y ROBINS-I para estudios no randomizados (Higgins et al., 2011a; Shea et al., 2017; Sterne et al., 2016). En una segunda etapa, los estudios publicados o certificados por

revisión por pares y con menor riesgo de sesgo según cada desenlace, fueron considerados para la evaluación de la calidad de la evidencia según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales) (Balslem et al., 2011; Guyatt et al., 2011).

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

**Niveles de evidencia:**

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

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

Los desenlaces reportados por manuscritos no publicados ni certificados por una revisión por pares, aunque reportados en esta revisión, no fueron considerados como evidencia para la evaluación de la calidad debido a que los resultados reportados y/o las conclusiones pueden ser modificados en sucesivas versiones del manuscrito hasta su publicación y, asimismo, no es posible garantizar que el estudio responda satisfactoriamente la revisión por pares y sea publicado.

### III. RESULTADOS

La actualización de la búsqueda sistemática identificó 530 citas. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos (Ver Anexo 02), se seleccionaron 02 estudios tipo cohorte retrospectiva. El primer estudio (Guérin et al., 2020) fue identificado a través de la búsqueda sistemática y el segundo estudio (Membrillo et al., 2020) fue incluido en dos revisiones sistemáticas identificadas mediante la búsqueda, las cuales reportaban desenlaces de forma global para todos los grados de severidad de COVID-19 (Hernandez et al., 2020; Shamshirian et al., 2020).

La versión previa de ésta revisión reportó 5 estudios, 01 ensayo clínico aleatorizado (Tang et al., 2020) y 4 estudios de cohorte (Mehra, Desai, et al., 2020; Magagnoli et al., 2020b; Mallat et al., 2020; Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020). El estudio de Gautret et al., si bien reportado por los autores como ensayo clínico, es presentado como estudio observacional debido a la metodología empleada para la selección de sus participantes, elección de un grupo control no concurrente y falta de aleatorización. El estudio de Mehra et al. ha sido retractado el 04 de junio de 2020 al no poder garantizarse la veracidad de los datos, corresponde por tanto su exclusión (Mehra, Ruschitzka, et al., 2020). Otro estudio (Magagnoli et al., 2020b), reportado inicialmente como manuscrito no publicado ni certificado por una revisión de pares, está disponible desde el 05 de junio como artículo en prensa de una nueva revista científica, llamada Med de la editorial Cell Press, que aún no tiene números publicados (Magagnoli et al., 2020a). Se verifica cambios sustanciales respecto a la versión no publicada (aumento del tamaño muestral, modificaciones en los resultados y en las conclusiones). En consecuencia, corresponde considerar la información reportada en esta última versión, incluyendo una nueva evaluación de riesgo de sesgo.

En consecuencia, hasta la fecha de búsqueda de la presente revisión, se han identificado 6 estudios, un ensayo clínico publicado (Tang et al., 2020) y cinco estudios tipo cohorte, dos de ellos disponibles como artículos en prensa (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020; Magagnoli et al., 2020a) y los otros tres corresponden a manuscritos no publicados ni certificados por una revisión por pares (Mallat et al., 2020; Guérin et al., 2020; Membrillo et al., 2020).

Todos los estudios utilizaron hidroxiclороquina en el brazo de intervención. 05 estudios compararon hidroxiclороquina sola frente a su no administración (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020; Magagnoli et al., 2020a; Mallat et al., 2020; Membrillo et al., 2020; Tang et al., 2020) y dos estudios compararon hidroxiclороquina más azitromicina versus su no

administración (Guérin et al., 2020; Magagnoli et al., 2020a). En un estudio, la azitromicina fue administrada en 6 pacientes tratados con hidroxiclороquina para evitar infección sobreagregada (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020). La Tabla 01 muestra las características principales de éstos estudios.



**Tabla 01. Características principales de los estudios incluidos.**

Datos del estudio	Población (Severidad)	Características de la población	Intervención y comparador	Tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio del tratamiento	Co-intervenciones	Desenlaces reportados
(Tang et al., 2020) ECA publicado N=150 China	Hospitalizados. Casos leves y moderados.  Leves: 20% vs 9% Moderado: 79% vs 89% Severo: 1% vs 1% SO <sub>2</sub> : 97.4% ± 1.6 vs 97.3% ± 1.6	Edad: 46.1±14.7 años Sexo masculino: 55% Comorbilidades: IMC: 23.9 ±3.24 vs 23.2 ± 3.0 Diabetes: 16% vs 12% HTA: 8% vs 4% Otras: 28% vs 13%	HCQ (n=75) vs no administrarla (n=75)  HCQ: 1200 mg/día por 3 días seguido de 800 mg/día hasta completar 2 semanas	16.6 ±10.5 días	Arbidol: 47% Ribavirina: 19% LPV/r: 17% Oseltamivir: 11% Antibióticos: 39% Corticoides: 7%  Similar entre ambos grupos.	Conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2 (28 días) Mejoría de los síntomas a los 28 días (resolución de la fiebre, normalización de la SO <sub>2</sub> y desaparición de los síntomas respiratorios) Eventos adversos, eventos adversos serios. Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.
(Magagnoli et al., 2020a) Cohorte retrospectiva, artículo en prensa N= 807 Estados Unidos	Base de datos nacional de pacientes hospitalizados (veteranos) Probablemente casos leves y moderados. 66.4% con SO <sub>2</sub> ≥95 % 86.6% con FR entre 12-22 resp/min	Edad (mediana): entre 68 a 71 años 95.7% sexo masculino IMC (mediana) entre 28.8 a 30.4 kg/m <sup>2</sup> Diabetes: 66% Enfermedad renal: 27.8% Enfermedad pulmonar crónica: 21.7% ICC: 20.2% Enfermedad vascular periférica: 17.2% Fuma: 15.9% Cáncer: 15.7% Hiperlipidemia: 15.4% ECV: 13.8% Demencia: 10.6% Infarto de miocardio: 5.5% Asma: 5%	HCQ: 198 (24.5%) HCQ + AZ: 214 (26.5%) Sin HCQ: 395 (48.9%)  Dosis diaria y duración (mediana y RIC) HCQ: 400 mg (400-480); 5(3-5) días  HCQ + AZT: 422.2 mg (400-480); 5(4-6) días  Sin HCQ: No aplica	No hay información  Un 11.2% de los pacientes inició HCQ después de ingresar a ventilación mecánica.	No reportado Sólo dice que todo recibieron tratamiento de soporte estándar	Mortalidad Necesidad de ventilación mecánica

Datos del estudio	Población (Severidad)	Características de la población	Intervención y comparador	Tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio del tratamiento	Co-intervenciones	Desenlaces reportados
(Guérin et al., 2020) Cohorte retrospectiva, manuscrito no publicado ni revisado por pares. N= 88 Francia	Ambulatorios en establecimientos del sector privado.  Médicos, sus familiares o cuidadores  Casos leves y moderados. Disnea en el 41.7% de los casos  36% fueron casos probables (no se les realizó PCR ni prueba serológica)	Edad (mediana y RIC): 52 años (18 – 93) Sexo masculino: 52.3% Enfermedad cardíaca: 17.2% Obesidad: 13.6% Hipertensión: 12.8% Diabetes: 3.4% Enfermedad coronaria: 2 (2.3%) Arritmia: 1(1.2%)	Azitromicina: 34 Azitromicina + Hidroxicloroquina: 20 Ningún tratamiento o sintomáticos: 34  Azitromicina 500mg en el día 1 seguido de 250mg/día por los siguientes 4 días.  Hidroxicloroquina + Azitromicina: HCQ 600mg/día por 7 a 10 días además de AZ 500mg en el día 1 seguido de 250mg/día por los siguientes 4 días.  Elección del tratamiento basada en contraindicaciones y disponibilidad de los medicamentos. HCQ fue administrada previo al mandato nacional de su uso en entornos hospitalarios.	En el mismo día de inicio de síntomas: 36/88 (41%) Dentro de 15 días: 51/88 (58%) Día 40: 1/88 (1%)	Los tratados con HCQ tuvieron ECG previo al tratamiento y 48 horas luego de su inicio  No hay información adicional	Mejoría clínica Necesidad de ventilación mecánica invasiva Mortalidad Eventos adversos, eventos adversos serios,
(Membrillo et al., 2020) Cohorte retrospectiva, manuscrito no publicado ni revisado por pares. N= 166 España	Hospitalizados Casos leves: 50%, Moderados: 29% Severos: 21%	Edad, media y DE HCQ: 61,5 ±16,2 años No HCQ: 68,7±18,8 años 62% sexo masculino Hipertensión: 42.8% Diabetes: 17.5% Dislipidemia: 34.3% Cardiopatía: 22.3% Cáncer: 13.9% Demencia: 7.8% Enfermedad pulmonar: 14.5%	HCQ (n=123) Dosis de 1200 mg/d (800 mg dosis de carga + 400mg, día 1) seguido de 400 mg/d, no hay información de la duración del tratamiento  No HCQ: Comparador (n=43)	Mediana, total de casos: 7 días  Leves: 7 días moderado: 7 días severo: 5 días	Lopinavir/ritonavir interferon beta Corticoides Tocilizumab  No hay información de la frecuencia	Mortalidad

(Mallat et al., 2020) Cohorte retrospectiva, manuscrito no publicado ni revisado por pares. N=34 Emiratos Árabes Unidos	Hospitalizados. Casos leves y moderados. SO <sub>2</sub> : mediana de 98% (97-98)	Edad: mediana de 37 (31-4) años Sexo masculino: 73,5% IMC: 24.4 (22.7-27.5) Comorbilidades: 29.4% (10 casos). HCQ: 4 (17.4) ; No HCQ: 6 (54.5)	HCQ: 23 vs No HCQ: 11  HCQ 400 mg administrado dos veces al día durante 1 día, seguido de 400 mg al día durante 10 días	Inicio de los síntomas al ingreso hospitalario: 4.0 (2.0-7.0) días  Ingreso hasta la administración de HCQ: 0 (0-2) días	No hay información	Conversión negativa de SARS-CoV-2 (día 14) Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo Necesidad de ventilación mecánica Ingreso a UCI Eventos adversos
(Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020) Cohorte prospectiva, artículo en prensa N=36 Francia	Hospitalizados. Asintomático: 6(16.7%) Síntomas de infección tracto respiratorio superior: 22(61.1%) Neumonía: 8(22.2%)	Edad promedio 45.1 ± 22.0 años Sexo masculino: 41.7% Comorbilidades: No hay información	HCQ (n=20), 200 mg VO 3v/d por 10 días (6 pacientes con adición de Azitromicina 500mg x1día seguido de 250mg x 4 días)  No HCQ (n=16)	Tiempo de enfermedad: 4 días	Tratamiento sintomático (no especificado) y la adición de Azitromicina, dependiendo de la presentación clínica.	Negativos para ARN viral (día 6) Ingreso a UCI Eventos adversos Muerte

AZ: Azitromicina, DE: desviación estándar, ECA: ensayo clínico aleatorizado, ECV: Enfermedad cerebrovascular, FR: frecuencia respiratoria, HCQ: Hidroxicloroquina, HTA: hipertensión arterial, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva, IMC: índice de masa corporal, RIC: rango intercuartílico, UCI: Unidad de cuidados intensivos, VO: vía oral.

El ensayo clínico aleatorizado (Tang et al., 2020) fue realizado en China, dos estudios se desarrollaron en Francia (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020; Guérin et al., 2020) y los restantes se efectuaron en Estados Unidos, Emiratos Árabes Unidos y España (Magagnoli et al., 2020a; Mallat et al., 2020; Membrillo et al., 2020).

Una cohorte retrospectiva en Francia, se realizó en un entorno ambulatorio del sector privado, los pacientes fueron médicos o sus familiares o cuidadores. Un 36% de los participantes fueron casos probables (no se les realizó PCR para SARS-CoV-2 ni pruebas serológicas) (Guérin et al., 2020). En los estudios restantes, todos los pacientes estuvieron hospitalizados, independientemente de la severidad. Se debe tomar en consideración, en el caso de los estudios observacionales, que el uso de hidroxiclороquina estaba sujeto a su administración en el entorno hospitalario, de acuerdo a lo dictaminado en protocolos de atención nacionales o institucionales.

Los estudios suman un total de 1281 pacientes, de los cuales 673 recibieron hidroxiclороquina, sola o combinada con azitromicina. Las características de la población incluida en los estudios fueron variables respecto a: la edad, el promedio de edad estuvo entre los 45 a 62 años (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020; Membrillo et al., 2020) y la mediana de edad entre los 37 a 71 años (Magagnoli et al., 2020a; Mallat et al., 2020); el porcentaje de participantes de sexo masculino osciló entre 41,7% a 95,7%.

La proporción de casos leves fue reportada en tres estudios (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020; Membrillo et al., 2020; Tang et al., 2020) y osciló entre un 15% (Tang et al., 2020) hasta un 61% (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020). Dos estudios precisaron que la población de estudio correspondió a casos leves y moderados de COVID-19, aunque no se reportó la frecuencia de cada grupo (Guérin et al., 2020; Mallat et al., 2020). Se incluyó además a un estudio de cohorte, que si bien no precisa la severidad, la mayoría de los pacientes incluidos presentaba saturación de oxígeno ( $SO_2 \geq 95\%$ ) (66,4%) y en el 86,6% de los casos, la frecuencia respiratoria al ingreso estuvo entre 12-22 respiraciones por minuto, por lo que los pacientes incluidos pudieron corresponder a casos leves y moderados (Magagnoli et al., 2020).

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la randomización o inicio del tratamiento con hidroxiclороquina fue descrito en cuatro estudios (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020; Guérin et al., 2020; Membrillo et al., 2020; Tang et al., 2020) y osciló entre el mismo día de inicio de la enfermedad (Guérin et al., 2020) hasta 17 días (Tang et al., 2020).

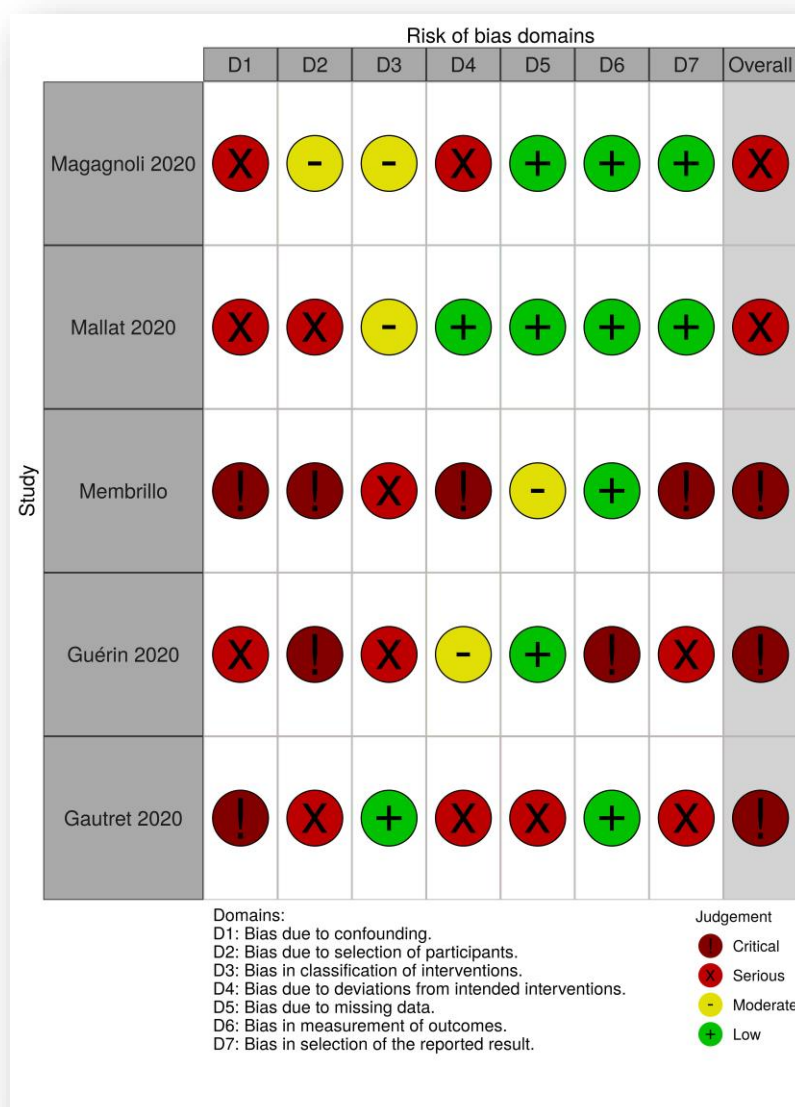
Un estudio reportó que la mediana del tiempo de aparición de síntomas hasta la hospitalización fue de 4 días, y desde ésta hasta la administración de hidroxicloroquina fue de 0 días (Mallat et al., 2020). Hidroxicloroquina fue administrada con una dosis de carga en tres estudios, con una dosis total de 800 mg a 1200 mg durante 1 o 3 días (Mallat et al., 2020; Membrillo et al., 2020; Tang et al., 2020), y la dosis habitual o dosis de mantenimiento osciló entre 400 a 800 mg/día. La duración del tratamiento, en la mayoría de estudios fue de 10 días o menos, con un rango de 5 (Magagnoli et al., 2020a) a 14 días (Tang et al., 2020). Un estudio no reportó la duración del tratamiento con hidroxicloroquina (Membrillo et al., 2020).

El ensayo clínico controlado presentó bajo riesgo de sesgo respecto al desenlace virológico, pero alto riesgo de sesgo para los demás desenlaces reportados, debido a la falta de cegamiento. Dos estudios de cohorte fueron calificados con riesgo de sesgo serio (Magagnoli et al., 2020a; Mallat et al., 2020) y tres cohortes fueron calificados con riesgo de sesgo crítico (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020; Guérin et al., 2020; Membrillo et al., 2020). La evaluación del riesgo de sesgo es mostrada en la Tabla 02 y Figura 01. La valoración es descrita con mayor detalle en el Anexo 03. La evaluación de la calidad de la evidencia fue efectuada para los estudios con menor riesgo de sesgo y que estén publicados o en prensa. Las tablas de perfil de evidencia se encuentran disponibles en el Anexo 04.

**Tabla 02. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico aleatorizado con la herramienta Risk of Bias 1.0 de la Colaboración Cochrane(Higgins et al., 2011a).**

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

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



Dominios de evaluación	Leyenda para la valoración
D1: Sesgo por factores de confusión	Riesgo crítico de sesgo
D2: Sesgo en la selección de participantes	Riesgo serio de sesgo
D3: Sesgo en la clasificación de intervenciones	Riesgo moderado de sesgo
D4: Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Riesgo bajo de sesgo
D5: Sesgo por datos incompletos	
D6: Sesgo en la medición del desenlace	
D7: Sesgo en la selección/reporte del resultado	

## **Principales hallazgos:**

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

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

En un estudio de cohorte de 34 pacientes, la proporción de pacientes tratados con hidroxicloroquina que logró la conversión negativa al día 14 fue menor en comparación a los que no recibieron la intervención (47.8% vs 90.9%, diferencia calculada de -43% IC 95% -69,6% a -16.5%) e incluso el tiempo hasta la negativización fue más prolongado en los tratados con hidroxicloroquina (17 días versus 10 días) (Mallat et al., 2020). El estudio presentó riesgo de sesgo serio y corresponde a un manuscrito no publicado ni certificado por una revisión por pares, por lo que sus hallazgos no han sido considerados como evidencia para la evaluación de calidad. En contraste con estos resultados, un estudio publicado como artículo en prensa, tipo cohorte prospectiva en 36 pacientes y con riesgo de sesgo crítico encontró que el 70% de los tratados con hidroxicloroquina logró la negativización en la prueba molecular al día 6 del ingreso al estudio versus el 12.5% en el grupo control (Diferencia calculada de 57.6%, IC 95% 32.7% – 83.3%) (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020). Los hallazgos de este estudio con limitaciones metodológicas críticas no han sido considerados como evidencia para la elaboración de las Tablas GRADE.

### **Mejoría de los síntomas**

Dos estudios reportaron resultados. Un ensayo clínico en 150 pacientes, calificado como alto riesgo de sesgo para este desenlace, no encontró diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzan la mejoría clínica, entre hidroxicloroquina y el grupo control, medido al día 28 (proporción de pacientes con mejoría de síntomas de 59.9% versus 66.6%, Diferencia de -6.6% IC 95% -41.3% – 28.0%)(Tang et al., 2020). Este estudio fue considerado como la mejor evidencia

disponible. La certeza de la evidencia fue calificada como Muy baja debido a riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta e imprecisión.

Un estudio de cohorte, con 54 pacientes que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina versus su no administración, reportó que la proporción de sujetos que alcanzó la mejoría clínica (no hay información sobre la forma de medición de este desenlace), entre hidroxiclороquina más azitromicina versus el grupo control, fue de 90.9% vs 88.2%. El tiempo hasta la mejoría clínica reportado para la intervención fue de 7 días (2-40) y para el grupo control fue de 27 días (6-48) (Guérin et al., 2020). Los resultados de este estudio no han sido considerados como evidencia para las tablas GRADE, debido al riesgo de sesgo crítico y, asimismo, se trata de un manuscrito no publicado ni certificado por una revisión por pares.

### **Progresión de la enfermedad**

#### **Requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo**

Un estudio de cohorte de 34 pacientes con riesgo de sesgo serio reportó que ningún paciente (hidroxiclороquina o control) requirió oxigenoterapia de alto flujo durante la hospitalización. Todos los pacientes de ésta cohorte fueron dados de alta con vida dentro del periodo del estudio (Mallat et al., 2020). El estudio corresponde a un manuscrito no publicado ni certificado por una revisión por pares. La evidencia es insuficiente para valorar si hidroxiclороquina tiene o no un efecto benéfico respecto al desenlace requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo.

#### **Admisión a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)**

Dos estudios de cohorte reportan este desenlace. El primero de ellos, corresponde a un artículo en prensa, con riesgo de sesgo crítico, donde se identificó que 3/26 (11,5%) pacientes que recibieron hidroxiclороquina fueron transferidos a UCI en comparación a 0/16 en el grupo control (no hidroxiclороquina) (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020). Por otro lado, una cohorte de 34 pacientes, con riesgo de sesgo serio reportó que ningún paciente tanto del grupo con hidroxiclороquina como del grupo control, fue ingresado a UCI (0/23 vs 0/11) (Mallat et al., 2020). Este último estudio no fue considerado como evidencia para la evaluación de la calidad, debido a que se trata de un manuscrito no publicado ni certificado por una revisión por pares.

En consecuencia, únicamente el estudio de Gautret et al., fue considerado como la mejor evidencia disponible. La certeza de esta evidencia fue Muy baja debido a riesgo de sesgo extremadamente serio, inconsistencia, evidencia indirecta e imprecisión.



### **Necesidad de ventilación mecánica**

Este desenlace fue evaluado en tres estudios de cohorte. En un estudio en 807 pacientes, disponible como artículo en prensa, con riesgo de sesgo serio, se encontró que la administración de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina no disminuyó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva (hidroxiclороquina vs no hidroxiclороquina: 19% vs 19.9%, HR: 1.19 IC 95% 0.78 a 1.82; hidroxiclороquina más azitromicina vs no hidroxiclороquina: 20.5% vs 19.9%, HR: 1.09 IC 95% 0.72 a 1.66)(Magagnoli et al., 2020a). Este estudio fue considerado como la mejor evidencia disponible. La certeza de esta evidencia fue Muy baja debido a riesgo de sesgo muy serio, evidencia indirecta e imprecisión.

Una segunda cohorte de 34 pacientes, con riesgo de sesgo serio señaló que ninguno de los participantes necesitó de ventilación mecánica durante la hospitalización (0/23 vs 0/11) (Mallat et al., 2020) en tanto que una cohorte adicional, riesgo de sesgo crítico, con 54 pacientes expuestos a Hidroxiclороquina más azitromicina o tratamiento sintomático o ningún tratamiento (control) reportó la necesidad de ventilación mecánica invasiva en 01 paciente de cada brazo de estudio (1/20 (5%) vs 1/34 (2.9%)) (Guérin et al., 2020). Estos dos estudios corresponden a manuscritos no publicados ni certificado por una revisión por pares y no han sido considerados como evidencia para la evaluación de calidad de este desenlace.

### **Mortalidad (todas las causas)**

Cinco estudios de cohorte reportaron resultados para este desenlace. Una cohorte de 807 pacientes, disponible como artículo en prensa, con riesgo de sesgo serio, evidenció que la administración de hidroxiclороquina o hidroxiclороquina más azitromicina no redujo la mortalidad en pacientes con COVID-19 (Hidroxiclороquina: 19.2% vs control: 9.4%, HR ajustado: 1.83 IC 95% 1.16 a 2.89; Hidroxiclороquina más azitromicina: 22.9% vs control: 9.4%, HR ajustado: 1.31 IC 95% 0.80 a 2.15). Esta ausencia de beneficio en la sobrevida se mantuvo incluso en un subgrupo de 425 pacientes, en quienes se tuvo información de muerte o alta hospitalaria durante el periodo de estudio (Hidroxiclороquina: 26.3% vs control: 11.1%, HR ajustado: 0.99 IC 95% 0.50 a 1.92; Hidroxiclороquina más azitromicina: 26.4% vs control: 11.1%, HR ajustado: 0.89 IC 95% 0.45 a 1.77)(Magagnoli et al., 2020a). Este estudio fue considerado como la mejor evidencia disponible. La certeza de esta evidencia fue calificada como **Muy Baja**, debido a riesgo de sesgo muy serio y evidencia indirecta.

Un estudio realizado en 166 pacientes, disponible como manuscrito sin revisión por pares, señaló una menor proporción de muertes en el grupo que recibió hidroxiclороquina en comparación al grupo que no la usó (22% vs 48.8%, Diferencia: -26.9% IC 95% -43.5% a -10.3%) (Membrillo et al., 2020). Adicionalmente, un estudio disponible como manuscrito no publicado ni revisado por una revisión por pares, informó de la muerte de un paciente en el grupo tratado con sintomáticos o ningún tratamiento y ninguna muerte fue reportada en el grupo con hidroxiclороquina más azitromicina (Guérin et al., 2020). A diferencia de éste último, una cohorte, accesible como artículo en prensa reportó 1 muerte en los tratados con hidroxiclороquina en comparación a ningún deceso en el grupo control (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020). Estos cuatro estudios tuvieron riesgo de sesgo crítico. Finalmente el estudio de Mallat et al, manuscrito sin revisión por pares, con riesgo de sesgo serio no reportó ninguna muerte entre los que recibieron la intervención o el control (Mallat et al., 2020). Ninguno de éstos cuatro estudios fue considerado como evidencia para las Tablas GRADE.

### **Seguridad**

#### **Eventos adversos y eventos adversos serios.**

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

Un estudio no revisado por pares, con riesgo de sesgo crítico, en 54 pacientes, informó que un 20% de aquellos tratados con hidroxiclороquina y azitromicina presentaron algún evento adverso (gastrointestinales, cefalea, náusea, urticaria) en comparación al 2.9% en los pacientes del grupo

sin tratamiento o con sintomáticos. No se describió la presentación de eventos adversos serios (Guérin et al., 2020).

Otro estudio en 36 pacientes, artículo en prensa, con riesgo de sesgo crítico, reportó la discontinuación del tratamiento con hidroxicloroquina en un paciente debido a náuseas (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al., 2020). En tanto que ningún evento adverso fue reportado en una cohorte de 34 pacientes, con riesgo de sesgo serio (Mallat et al., 2020).

#### **Prolongación del intervalo QT o arritmias.**

Sólo un estudio brinda información para estos desenlaces. No se observó ningún evento de prolongación del intervalo QT ni arritmia cardíaca en un ensayo clínico con alto riesgo de sesgo, en 150 pacientes que recibieron hidroxicloroquina más tratamiento estándar versus tratamiento estándar (Tang et al., 2020). La calidad de evidencia derivada de este estudio es Muy Baja debido a riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta e imprecisión.

## **IV. CONCLUSIONES**

- Se identificaron 6 estudios, un ensayo clínico aleatorizado y cinco estudios de cohorte, que evaluaron el uso de hidroxicloroquina sola o combinada con azitromicina en comparación a su no administración, en el tratamiento de COVID-19. Ningún estudio utilizó cloroquina.
- La población incluida en cinco estudios correspondió a pacientes hospitalizados con casos leves y moderados de COVID-19. Un estudio incluyó a pacientes ambulatorios del sector privado. Ningún estudio incluyó enfermedad leve únicamente. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue reportado en cuatro estudios y osciló entre 0 a 17 días.
- La hidroxicloroquina se administró con dosis de carga entre 800mg a 1200mg en tres estudios, y con una dosis estándar o de mantenimiento de 400mg a 800mg, con una duración de tratamiento de 10 días o menos. Tres estudios se incluyó la adición de azitromicina a dosis de 500mg en el día 1 seguido de 250mg/día por los siguientes 4 días.
- No se evidenció un efecto benéfico de la hidroxicloroquina sobre la conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2. La certeza de la evidencia es baja y procede de un ensayo clínico aleatorizado.

- La proporción de pacientes que lograron una mejoría de los síntomas fue similar entre los tratados con hidroxiclороquina y el control (Evidencia de certeza muy baja procedente de un ensayo clínico).
- La evidencia es insuficiente para valorar el efecto de hidroxiclороquina respecto al desenlace requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo.
- El ingreso a UCI fue más frecuente en aquellos tratados con hidroxiclороquina, aunque la certeza de la evidencia fue Muy baja y derivó de un estudio observacional.
- La administración de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina no disminuyó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. La calidad de la evidencia procedente de un estudio de cohorte fue calificada como Muy Baja.
- El uso de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina, no redujo la mortalidad. La calidad de la evidencia procedente de un estudio de cohorte fue calificada como Muy Baja.
- Hasta la fecha, existe mucha incertidumbre respecto a si hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina ofrece o no un beneficio clínico en el tratamiento de casos leves y moderados de COVID-19.
- La administración de hidroxiclороquina se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos, en su mayoría gastrointestinales (calidad de evidencia Muy Baja). Existe mucha incertidumbre respecto a la magnitud del riesgo de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina para el desarrollo de arritmias ventriculares o prolongación del intervalo QT en la población de interés.
- Respecto a los casos de infección asintomática por SARS-CoV-2, hasta la fecha, no hay evidencia que sustente el uso de hidroxiclороquina y cloroquina en este grupo.

## **V. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

FH actualizó la estrategia de búsqueda, realizó la selección de los nuevos estudios, extracción de datos, lectura crítica y redactó la primera versión del documento. Patricia Caballero y Nora Reyes revisaron la versión final de la revisión.

## **VI. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

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

## **VII. FINANCIAMIENTO**

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

## VIII. REFERENCIAS

- Andreania, J. et al. (2020). *In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect*. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/923>
- Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S., & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Dupont, H. T., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.-M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., Hocquart, M., Eldin, C., Finance, J., Vieira, V. E., Tissot-Dupont, H. T., Honoré, S., Stein, A., Million, M., ... Raoult, D. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *34*, 101663. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
- Guérin, V., Lévy, P., Thomas, J.-L., Lardenois, T., Lacrosse, P., Sarrazin, E., de Andreis, N. R., & Wonner, M. (2020). *Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19*.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A., Alonso-Coello, P., Atkins, D., Kunz, R., Brozek, J., Montori, V., Jaeschke, R., Rind, D., Dahm, P., Meerpohl, J., Vist, G., Berliner, E., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Murad, M. H., ... GRADE Working Group. (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(12), 1311–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
- Hernandez, A. V., Roman, Y. M., Pasupuleti, V., Barboza, J. J., & White, C. M. (2020). Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M20-2496>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011a). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *343*. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011b). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *343*. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical

features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6, 16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>

Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T. H., Hardin, J. W., Sutton, S. S., & Ambati, J. (2020a). Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>

Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T., Hardin, J. W., Sutton, S. S., & Ambati, J. (2020b). Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*, 2020.04.16.20065920. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>

Mallat, J., Hamed, F., Balkis, M., Mohamed, M. A., Mooty, M., Malik, A., Nusair, A., & Bonilla, F. (2020). Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. *MedRxiv*, 2020.04.27.20082180. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082180>

McGuinness, L. A., & Higgins, J. P. T. (2020). Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>

Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Mehra, M. R., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)

Membrillo, F. J., Ramírez-Olivencia, G., Estébanez, M., Dios, B. de, Herrero, M. D., Mata, T., Borobia, A. M., Gutiérrez, C., Simón, M., Ochoa, A., Martínez, Y., Aguirre, A., Alcántara, F. de A., Fernández-González, P., López, E., Valle, P., Campos, S., Navarro, M., & Ballester, L. E. (2020). *Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study*. <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0057.v2>

Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 25(10). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

Nishiura, H., Kobayashi, T., Miyama, T., Suzuki, A., Jung, S.-M., Hayashi, K., Kinoshita, R., Yang, Y., Yuan, B., Akhmetzhanov, A. R., & Linton, N. M. (2020). Estimation of the

asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 154–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>

Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>

Shamshirian, A., Hessami, A., Heydari, K., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M. A., Yip, G. W., Ghasemian, R., Sedaghat, M., Baradaran, H., Yazdi, S. M., Aboufazeli, E., Jafarpour, H., Dadgostar, E., Tirandazi, B., Karimifar, K., Eftekhari, A., & Shamshirian, D. (2020). Hydroxychloroquine Versus COVID-19: A Periodic Systematic Review and Meta-Analysis. *MedRxiv*, 2020.04.14.20065276. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065276>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

Sun, P., Qie, S., Liu, Z., Ren, J., Li, K., & Xi, J. (2020). Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>

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

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

World Health Organization. (2020). *Clinical management of COVID-19. Interim guidance*. May 2020.

Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., & Liu, D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>



## IX. ANEXOS

### Anexo 1. Estrategias de búsqueda

#### Identificación de estudios

Medline / Pubmed

Del 26 de mayo de 2020 al 05 de junio de 2020

Nro	Estrategia de búsqueda	Nro de estudios
1	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	47,379
2	"hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "chloroquine"[MeSH Terms] OR "antimalari*"[Title/Abstract] OR "anti-malarial"[Title/Abstract] OR "anti-malarials"[Title/Abstract] OR "anti-malaria"[Title/Abstract] OR "hydroxychloroquine*"[Title/Abstract] OR "HCQ"[Title/Abstract] OR "Plaquenil"[Title/Abstract] OR "chloroquine*"[Title/Abstract] OR "CQ"[Title/Abstract] OR "Aralen"[Title/Abstract]	44,945
3	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND ("hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "chloroquine"[MeSH Terms] OR "antimalari*"[Title/Abstract] OR "anti-malarial"[Title/Abstract] OR "anti-malarials"[Title/Abstract] OR "anti-malaria"[Title/Abstract] OR "hydroxychloroquine*"[Title/Abstract] OR "HCQ"[Title/Abstract] OR "Plaquenil"[Title/Abstract] OR "chloroquine*"[Title/Abstract] OR "CQ"[Title/Abstract] OR "Aralen"[Title/Abstract])	651
4	#3 AND ("2020/05/26"[PDAT] : "2020/06/05"[PDAT])	114

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 05 de junio de 2020

Límite de fecha: Mayo 2020 a Junio 2020

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	179
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	18
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	137
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	17
#7	coronavir*	418
#8	coronavirus*	3
#9	"corona virus"	47
#10	"virus corona"	1
#11	"corono virus"	7
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	10
#14	"COVID-19"	559
#15	covid19*	54
#16	"covid 19"	559
#17	"2019-nCoV"	11
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	16
#22	ncov*	52
#23	"sars-cov-2"	35
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	105
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	294
#26	"SARS-CoV"	39
#27	"SARS Cov"	39
#28	"sars-coronavirus"	21
#29	"severe acute respiratory syndrome"	243
#30	hcov	9
#31	"mers-cov"	1
#32	"mers cov"	1
#33	"middle east respiratory syndrome"	35
#34	"middle-east respiratory syndrome"	35
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	892
#36	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	421
#37	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees	1111
#38	(hydroxychloroquine* OR HCQ OR Plaquenil)	1206
#39	(chloroquine* OR CQ OR Aralen)	2252
#40	(antimalari* OR "anti-malarial" OR "anti-malarials" OR "anti-malaria")	2874
#41	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	5393
#42	#35 AND #41	158
#43	#42 with Cochrane Library publication date Between May 2020 and Jun 2020, in Cochrane Reviews, Trials	57

**Registro de estudios COVID-19 de Cochrane****Límite de fecha de búsqueda: Del 26 de mayo de 2020 al 05 de junio de 2020****Journal article, Preprint Article**

<b>Términos</b>	<b>Resultado</b>
hydroxychloroquine OR chloroquine	<b>28</b>

**Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS (<https://bit.ly/37bsIGn>)**

Fecha de búsqueda: 05 de junio 2020

Límites de búsqueda: Mayo-Junio 2020

<b>Términos</b>	<b>Ítems</b>
(tw:((hydroxychloroquine OR chloroquine))) AND (tw:((da:((202005 OR 202006))))))	<b>232</b>

**Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS**

Fecha de búsqueda: 05 de junio 2020

Límites de búsqueda: Del 26 de mayo de 2020 al 05 de junio de 2020

<b>Términos</b>	<b>Ítems</b>
hydroxychloroquine OR chloroquine	<b>07</b>

**medRxiv****Límite de fecha de búsqueda: Del 26 de mayo de 2020 al 05 de junio de 2020**

<b>Términos</b>	<b>Resultado</b>
(COVID-19 OR coronavirus) AND (Hydroxychloroquine OR Chloroquine)	<b>66</b>

**Google Scholar****Fecha de búsqueda: 05 de junio 2020**

<b>Términos</b>	<b>Resultado</b>
("COVID-19" OR coronavirus OR "sars-cov-2") AND (hydroxychloroquine OR chloroquine) Intervalo específico: 2020 Ordenado por fecha	<b>1090</b>
Revisados los primeros 150 resultados (Hasta hace 12 días) y se seleccionaron:	<b>26</b>

**Anexo 02:** Flujograma de identificación y selección de estudios.

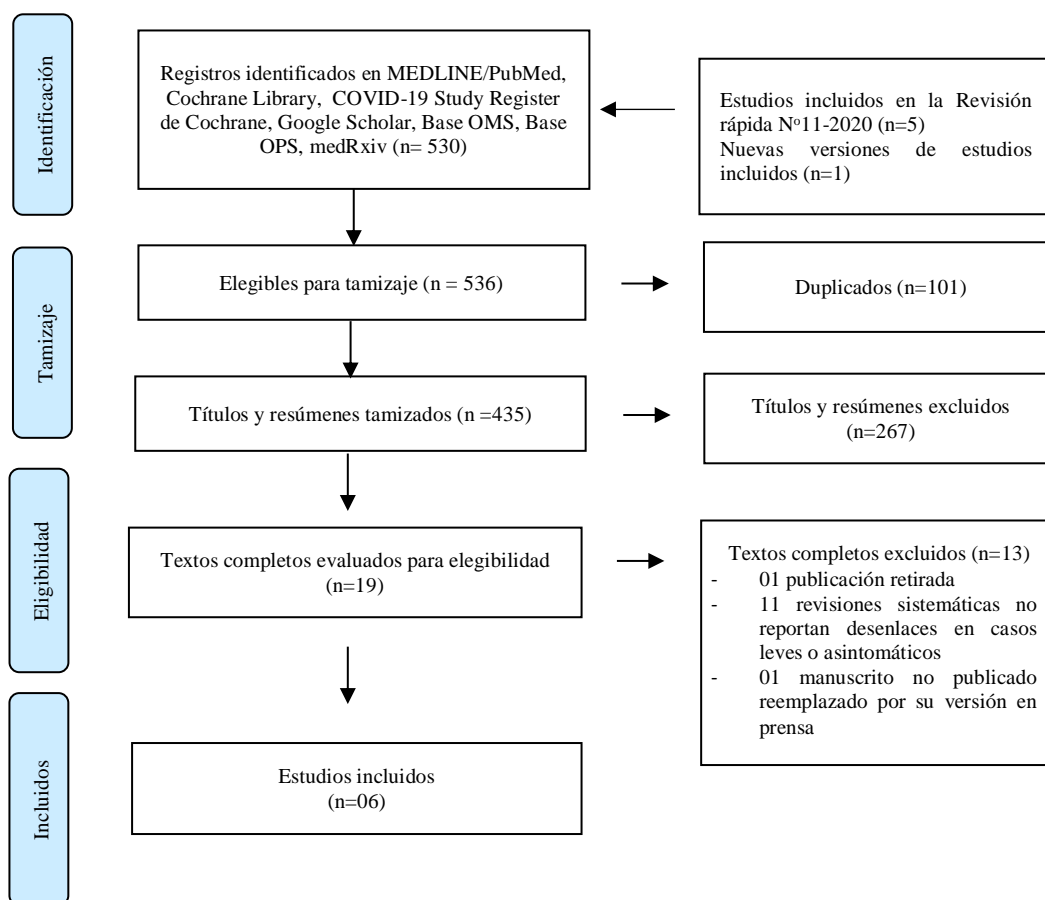


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

### Anexo 03. Evaluación del riesgo de sesgo.

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

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

Evaluación del Riesgo de sesgo estudio no randomizado mediante la Herramienta ROBINS-I

<b>Magagnoli et al (2020)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	El estudio es no randomizado y retrospectivo. Se observó un desbalance entre los grupos en relación a saturación de oxígeno, ALT, AST, albúmina sérica, LDH, dímero D, leucocitos, linfocitos, PCR, procalcitonina, así como en comorbilidades como fumar, enfermedad cerebrovascular y diabetes sin complicaciones. Si bien se reportó el estimado del efecto ajustado (HRA) para los desenlaces (ajustado según comorbilidades, tratamiento, alteraciones clínicas y laboratoriales y que se usó puntuación de propensión), existe el riesgo potencial de sesgo por factores de confusión no medidos. Hubo datos perdidos en número significativo para varios marcadores pronósticos: Dímero D, DHL, proteína C reactiva, troponina I).	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Las características basales (comorbilidad, severidad) pudieron influenciar en que un participante sea seleccionado para uno u otro brazo de estudio, aunque se realizaron ajuste por estos factores al reportar el desenlace.	Moderado
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos retrospectivamente según codificación de la administración de la intervención disponible en el registro.	Moderado
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Un 13.8% de los pacientes que recibió HCQ sola o combinada con AZ, la inició después de la ventilación mecánica. 91 pacientes del grupo control (23%) recibieron azitromicina. Es probable que el tratamiento no estuviera estandarizado. Resto de co-intervenciones no han sido especificadas. Sólo dice que todos recibieron tratamiento de soporte estándar. No se puede garantizar que las co-intervenciones fueron administradas de forma similar o equivalente entre los grupos.	Serio
Sesgo por datos incompletos	Los desenlaces de mortalidad y requerimiento de ventilación se reportan en todos los sujetos.	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No se considera que conocer la intervención haya influenciado en el desenlace de mortalidad, ni en la necesidad de ventilación y es probable que la medición fuera similar entre los grupos.	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se reportaron los desenlaces según lo señalado en los métodos.	Bajo
Sesgo global		Serio

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

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



<b>Guérin et al (2020)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	El estudio es no randomizado y retrospectivo. Se observó un desbalance entre los grupos en relación a presencia de comorbilidad entre la intervención y el comparador (Enfermedad cardíaca: 26.3% vs 17.6%; Obesidad: 10% vs 3.4%; Hipertensión: 21.1% vs 11.8%) y disnea en el basal (63.2% vs 23.5%). Estas variables no fueron controladas en el análisis. Otros posibles confusores no fueron medidos.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Los participantes corresponden a médicos o sus familiares, atendidos en el entorno privado, lo que los diferencia de la población general. Asimismo, sólo el 64% tuvieron confirmación de infección por SARS-CoV-2 (PCR 58% y prueba serológica). La selección estuvo relacionada tanto a la intervención como al desenlace. (Las comorbilidades o severidad de la enfermedad pudieron influenciar en que un paciente reciba la intervención o el comparador, así como relacionada al desenlace)	Crítico
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos, pero se efectuó de forma retrospectiva según lo registrado en la historia clínica. Asimismo, se señala que la elección del tratamiento estuvo basado en contraindicaciones y disponibilidad de los medicamentos en algunos pacientes y, es posible que su administración no haya sido estandarizada	Serio
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Se señaló que se usó Claritromicina en dos pacientes ante la falta de Azitromicina. No hay información suficiente respecto a co-intervenciones ni sobre la implementación y adherencia a las intervenciones. Se toma en consideración, que ambos grupos fueron manejados de forma ambulatoria.	Moderado
Sesgo por datos incompletos	Los desenlaces se reportan en todos los sujetos.	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	El desenlace principal es tiempo hasta la mejoría clínica. No se informa cómo fue medida la mejoría clínica, periodo de seguimiento o la frecuencia de evaluación para el registro de los síntomas. La evaluación no fue cegada y es probable que la evaluación haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.	Crítico

Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se reportan los desenlaces señalados en métodos, más no los resultados del análisis multivariado mediante regresión de Cox para evaluar el efecto de la intervención controlado por otras covariables. No es claro si el HR=1.94 reportado corresponde al efecto de la intervención o el efecto de la edad sobre el desenlace. En el resumen se enfatiza en comparar los grupos utilizando promedios, lo cual no es adecuado para una variable tiempo hasta el evento.	Serio
Sesgo global		Crítico

<b>Membrillo et al (2020)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	El estudio es no randomizado y retrospectivo. Se observó un desbalance entre los grupos en relación a la edad (en el grupo control la edad fue mayor en los casos moderados y severos), frecuencia de comorbilidades (grupo control con un mayor porcentaje de pacientes con comorbilidades de peor pronóstico para COVID-19) y marcadores inflamatorios de peor pronóstico (elevados en el grupo control). Estas variables no fueron controladas adecuadamente en el análisis. Otros posibles confusores no fueron medidos.	Crítico
Sesgo en la selección de participantes	Se excluyeron del estudio a 33 pacientes, 32 fueron adultos con edad >85 años. Se señala que los motivos para no recibir HCQ fueron el potencial de efectos adversos o la negativa del paciente a recibir HCQ. En consecuencia, la selección estuvo relacionada tanto a la intervención como al desenlace. El estudio tuvo un grupo control no concurrente. La selección estuvo vinculada al desenlace (se seleccionaron aquellos con datos de mortalidad o alta) Un porcentaje de pacientes no tuvo confirmación microbiológica de infección por SARS-CoV-2, no se precisó el número.	Crítico
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos, pero se efectuó de forma retrospectiva, y es probable que esta clasificación esté influenciada por el desenlace.	Serio
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No hay información de la duración del tratamiento. Es posible que la administración no haya sido estandarizada. No hay información suficiente sobre la implementación y adherencia a las intervenciones Ambos grupos fueron tratados con fármacos como Lopinavir/ritonavir, interferón beta, Corticoides y	Crítico

	Tocilizumab, no se precisa frecuencia y éstas co-intervenciones pudieron tener influencia en los desenlaces evaluados. La frecuencia de las evaluaciones o monitoreo no fue estandarizada.	
Sesgo por datos incompletos	No hay información del tiempo de seguimiento. Hasta un 21% de los pacientes que recibieron HCQ vs 7% del grupo control, fueron transferidos a otro establecimiento, y no se tiene información de los resultados en éstos pacientes, durante dicha estancia.	Moderado
Sesgo en la medición del desenlace	No se considera que la falta de cegamiento haya influenciado en la evaluación del desenlace (sobrevida)	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se realizó un análisis preliminar, no hay información de que éste fuera pre-especificado ni los motivos de finalización del estudio que condujeron al reporte de los primeros 220 casos. La Tabla 2 contiene información errónea respecto a la frecuencia de comorbilidades entre los grupos, dando la impresión de una mayor proporción de éstas en el grupo HCQ, cuando sucede lo contrario. Se señala la realización de un análisis multivariado, sin embargo, se emplea la regresión logística (no precisándose la variable dependiente utilizada, que no es adecuado para una variable tiempo hasta el evento o supervivencia).	Crítico
Sesgo global		Crítico

## Anexo 04. Tabla de Resumen de Hallazgos según la metodología GRADE

### Resumen de los resultados :

#### Hidroxiclороquina con o sin azitromicina comparado con No usarlas para Infección asintomática y casos leves de COVID-19

**Paciente o población :** Infección asintomática y casos leves de COVID-19

**Intervención :** Hidroxiclороquina con o sin azitromicina

**Comparación:** No usarlas

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No usarlas	Riesgo con Hidroxiclороquina con o sin azitromicina				
Negativización del RT-PCR seguimiento: 28 días	Alto 813 por 1000	760 por 1000 (622 a 873)	HR 0.85 (0.58 a 1.23) [Negativización del RT-PCR]	150 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	La hidroxiclороquina podría no tener beneficios respecto a la negativización del RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad leve y moderada.
Mejoría de los síntomas seguimiento: 28 días	Proporción de pacientes con mejoría de síntomas de 59.9% versus 66.6%, Diferencia de -6.6% IC 95% -41.3% a 28.0%)			150 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Existe mucha incertidumbre respecto al efecto de hidroxiclороquina en la mejoría de los síntomas en COVID-19 leve y moderado
Admisión a UCI	En una cohorte prospectiva, 3/26 (11,5%) pacientes que recibieron hidroxiclороquina fueron transferidos a UCI en comparación a 0/16 del grupo control			42 (1 estudio observacional) <sup>2</sup>	⊕○○○ MUY BAJA <sup>d,e,f</sup>	Existe mucha incertidumbre respecto al efecto de hidroxiclороquina en la progresión de la enfermedad evaluada a través de la necesidad de ingreso a UCI en casos leves y moderados.

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

*Actualización al 05 de junio de 2020*

*Serie Revisión Rápida N° 12-2020*

*Página 44 de 47*

**Resumen de los resultados :**

**Hidroxiclороquina con o sin azitromicina comparado con No usarlas para Infección asintomática y casos leves de COVID-19**

**Paciente o población :** Infección asintomática y casos leves de COVID-19

**Intervención :** Hidroxiclороquina con o sin azitromicina

**Comparación:** No usarlas

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No usarlas	Riesgo con Hidroxiclороquina con o sin azitromicina				
Necesidad de ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxiclороquina vs no hidroxiclороquina: 19% vs 19.9%, HR: 1.19 IC 95% 0.78 a 1.82</li> <li>Hidroxiclороquina más azitromicina vs no hidroxiclороquina: 20.5% vs 19.9%, HR: 1.09 IC 95% 0.72 a 1.66)</li> </ul>			807 (1 estudio observacional ) <sup>3</sup>	⊕○○○ MUY BAJA e,g,h	Existe mucha incertidumbre respecto al efecto de hidroxiclороquina con o sin azitromicina, en la progresión de la enfermedad evaluada a través de la necesidad de ventilación mecánica en casos leves y moderados
Mortalidad (todas las causas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxiclороquina: 19.2% vs control: 9.4%, HR ajustado: 1.83 IC 95% 1.16 a 2.89</li> <li>Hidroxiclороquina más azitromicina: 22.9% vs control: 9.4%, HR ajustado: 1.31 IC 95% 0.80 a 2.15)</li> </ul>			(1 estudio observacional ) <sup>3</sup>	⊕○○○ MUY BAJA e,g	Existe mucha incertidumbre respecto al efecto de hidroxiclороquina con o sin azitromicina, sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19 leve y moderado.
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> <li>30% vs 8.8%, diferencia calculada de 21.3% IC 95% 8.9% vs 33.6%).</li> <li>El evento adverso reportado con mayor frecuencia en el grupo hidroxiclороquina fue diarrea (10% vs 0%)</li> <li>La hidroxiclороquina se suspendió en un paciente debido a visión borrosa transitoria y se ajustó para dar una dosis más baja en un paciente que informó sed.</li> <li>02 eventos adversos serios con HCQ vs 0 en el grupo control</li> </ul>			150 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Existe mucha incertidumbre respecto a si hidroxiclороquina incrementa o no la presentación de eventos adversos o eventos adversos serios en casos de COVID-19 leve y moderado.

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

*Actualización al 05 de junio de 2020*

*Serie Revisión Rápida N° 12-2020*

*Página 45 de 47*

## Resumen de los resultados :

### Hidroxiclороquina con o sin azitromicina comparado con No usarlas para Infección asintomática y casos leves de COVID-19

**Paciente o población :** Infección asintomática y casos leves de COVID-19

**Intervención :** Hidroxiclороquina con o sin azitromicina

**Comparación:** No usarlas

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No usarlas	Riesgo con Hidroxiclороquina con o sin azitromicina				
Prolongación del intervalo QT o Arritmia cardiaca	No se observó ningún evento de prolongación del intervalo QT ni arritmia cardiaca.			150 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUY BAJA b,c,e	Existe mucha incertidumbre respecto a si hidroxiclороquina incrementa o no la presentación prolongación del intervalo QT o arritmias cardiacas en casos de COVID-19 leve y moderado.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

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

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

#### Explicaciones

a. Los pacientes correspondieron a casos leves y moderados, estuvieron hospitalizados, el tiempo entre el inicio de síntomas y el tratamiento fue de 17 días.

b. El estudio fue finalizado de forma anticipada, no alcanzó el tamaño muestral requerido.

c. El estudio fue de etiqueta abierta, y es posible que el conocimiento de la asignación haya influenciado en el reporte y medición de este desenlace

d. Un estudio presentó riesgo de sesgo crítico (sesgo de selección, factores de confusión, desviaciones del tratamiento, datos incompletos y sesgo en el reporte de los resultados. Otro estudio fue calificado como riesgo de sesgo serio (factores de confusión, selección)

e. La administración se realizó en el entorno hospitalario. Correspondieron a casos leves y moderados

f. Escaso tamaño muestral y no se detectaron eventos

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

***Actualización al 05 de junio de 2020***

***Serie Revisión Rápida N° 12-2020***

***Página 46 de 47***

- g. Riesgo de sesgo por factores de confusión (serio), desviaciones en el tratamiento (serio), selección de participantes (moderado), clasificación de intervenciones (moderado)  
h. IC 95% amplio, con estimados del efecto para un efecto benéfico hasta un mayor riesgo

### **Referencias**

1. Tang, Wei, Cao, Zhujun, Han, Mingfeng, Wang, Zhengyan, Chen, Junwen, Sun, Wenjin, Wu, Yaojie, Xiao, Wei, Liu, Shengyong, Chen, Erzhen, Chen, Wei, Wang, Xiongbiao, Yang, Jiuyong, Lin, Jun, Zhao, Qingxia, Yan, Youqin, Xie, Zhibin, Li, Dan, Yang, Yaofeng, Liu, Leshan, Qu, Jieming, Ning, Guang, Shi, Guochao, Xie, Qing. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. 2020.
2. Gautret, Philippe, Lagier, Jean-Christophe, Parola, Philippe, Hoang, Van Thuan, Meddeb, Line, Mailhe, Morgane, Doudier, Barbara, Courjon, Johan, Giordanengo, Valérie, Vieira, Vera Esteves, Dupont, Hervé Tissot, Honoré, Stéphane, Colson, Philippe, Chabrière, Eric, La Scola, Bernard, Rolain, Jean-Marc, Brouqui, Philippe, Raoult, Didier. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. 2020.
3. Magagnoli, Joseph, Narendran, Siddharth, Pereira, Felipe, Cummings, Tammy H., Hardin, James W., Sutton, S. Scott, Ambati, Jayakrishna. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. 2020.