

Lima, Junio de 2020

Serie Síntesis de Evidencias COVID-19 N° 18-2020

**Efectividad y seguridad de la  
hidroxicloroquina/cloroquina en  
el tratamiento de COVID-19**  
*Actualización al 24 de junio de 2020*



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

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

**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

### **Autores**

Catherine Bonilla Untiveros<sup>1</sup>

### **Revisores**

Nora Reyes Puma<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 hidroxiclороquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19. *Actualización al 24 de junio de 2020*. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Síntesis de Evidencias N° 18-2020.

## TABLA DE CONTENIDOS

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN .....	4
I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. OBJETIVO .....	5
III. METODOLOGÍA.....	5
IV. RESULTADOS .....	6
V. CONCLUSIONES.....	12
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES .....	12
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	12
VIII. FINANCIAMIENTO .....	12
IX. REFERENCIAS .....	13
X. ANEXOS.....	15
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	15
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios .....	17
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo .....	18
Anexo 04: Riesgo de Sesgo de estudios incluidos .....	19

## PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN

### **HIDROXICLOROQUINA EN COVID-19 MODERADO Y SEVERO**

Fecha de búsqueda: 24 de junio de 2020

Fecha de elaboración del documento: 25 de junio de 2020

Informe generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

16 estudios incluidos: 04 ECAs y 12 estudios observacionales (cohortes)

Resumen de Hallazgos según GRADE.

#### **DESENLACES REPORTADOS:**

- A. Mortalidad (Calidad de evidencia Muy Baja)
- B. Mejoría Clínica mediante aclaramiento viral al día 7 (Calidad de evidencia Muy Baja)
- C. Seguridad (Calidad de evidencia Muy Baja)
  - a. **Eventos adversos en general**
  - b. **Eventos adversos serios**
  - c. **Prolongación de QT**
  - d. **Arritmias**

#### **CONCLUSIONES**

Dada la certeza de evidencia identificada a la fecha para los desenlaces evaluados, existe incertidumbre respecto a la efectividad y seguridad de la administración de hidroxicloroquina/cloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado y severo.

## I. INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020, la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19), por SARS-CoV-2 inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019, fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a nivel mundial.

El presente informe brinda información basada en evidencia de una manera rápida, oportuna, comprensible y de alta calidad dirigida tanto a los clínicos como a los tomadores de decisiones en nuestro país, asegurando el rigor metodológico, la confianza en la evidencia y la transparencia en los procesos de sistematización.

## II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la hidroxiclороquina/cloroquina en el tratamiento y seguimiento de COVID-19.

## III. METODOLOGÍA

El desarrollo del presente informe se ha seguido todas las pautas metodológicas de acuerdo al Documento técnico N° 01-2020. Metodología para la elaboración de síntesis de evidencias COVID-19.

### 1. Pregunta PICO abordada

*En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 ¿el uso Hidroxiclороquina/cloroquina es efectivo y seguro?*

<b>P</b>	Pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 Subgrupos de interés: severidad (casos moderados y severos).
<b>I</b>	Hidroxiclороquina o cloroquina, con o sin Azitromicina, cualquier dosis o duración de tratamiento.
<b>C</b>	Placebo o tratamiento estándar
<b>O</b>	Efectividad: Mortalidad, mejoría clínica, duración de ventilación mecánica, duración de estancia en UCI, duración de hospitalización. Seguridad: eventos adversos, eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

*Efectividad y seguridad de la hidroxiclороquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19.  
Actualización al 24 de junio de 2020  
Serie Síntesis de evidencia COVID-19 N°18-2020*

Nota:

Además de los criterios indicados en la metodología, se decidió incluir estudios que reportaran outcomes críticos e importantes.

#### **IV. RESULTADOS**

Se identificaron 4 ECAs (1–4) y 12 estudios observacionales (5–16) que comparaban hidroxiclороquina con tratamiento estándar.

##### ***A. CLOROQUINA VS PLACEBO***

Se identificó un estudio en pre-impresión (16) que compararan cloroquina con placebo o tratamiento estándar. El tiempo medio hasta alcanzar ARN viral no detectable fue menor en el grupo de intervención (3 días) comparado con el grupo control (9 días) control (diferencia absoluta -6.0 días; IC 95% -6.0 a -4.0). Este estudio presenta riesgo de sesgo, y no es claro en identificar las características del grupo control.

##### ***B. HIDROXICLOROQUINA VS PLACEBO***

###### ***Mortalidad***

Tres ensayos clínicos reportan el desenlace de mortalidad.

El primero es un informe preliminar del Ensayo Recovery de Reino Unido(1), que compara 1542 pacientes en el grupo HCQ y 3132 en el grupo control, sin encontrar diferencia en el resultado principal de mortalidad a los 28 días (25.7% HCQ vs 23.5% control; HR: 1.11 (IC 95% 0.98 – 1.26)). Al no contar con la publicación final, no ha podido ser valorado el riesgo de sesgo del estudio.

Los otros dos ensayos de Chen J. et al y Tang et al (2,3), realizados en China, ingresaron a un meta-análisis (n=180 participantes), evaluando el resultado de mortalidad a los 14 días, pero como no reportaron eventos (muertes) recibiendo tratamiento con HCQ o no-HCQ, el valor no se pudo estimar. La certeza de la evidencia para de este desenlace, fue de muy baja calidad. Los estudios presentaron

riesgo de sesgo en varios dominios (ocultamiento de la asignación y en manejo de datos incompletos).

Siete estudios observacionales (5–7,9–11,14) , al ser meta-analizados no encontraron asociación entre el grupo que recibió HCQ y la mortalidad.

### ***Mejoría clínica***

La mejoría clínica fue evaluado en el ensayo clínico de Chen Z.(4) , también realizado en China, utilizando diagnóstico por imágenes (TC de tórax), después de 6 días, en 62 participantes. Encontrando una mayor proporción con mejoría en el grupo de HCQ (80.6%, 25/31) comparado con el grupo control (54.8%, 17/31). (RR 1.47 (IC 95% 1.02 – 2.11)). Sin embargo, la certeza de la evidencia fue valorada como muy baja, principalmente debido a que el estudio presentó riesgo de sesgo serio, además de ser evidencia indirecta y tener un tamaño muestral pequeño.

### ***Incidencia de conversión negativa viral***

El ensayo clínico de Chen J (3), reportó este desenlace de incidencia de conversión negativa viral, en el día 7 después de la aleatorización. Los hisopados faríngeos fueron negativos en 13 (86.7%) casos en el grupo de HCQ, y 14 (93.3%) casos en el grupo control. (RR 0.93 (0.73 – 1.18) (n = 30 participantes), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. La certeza de la evidencia fue calificada como de muy baja calidad.

### ***Eventos adversos serios***

El ensayo clínico de Tang (2) reportó eventos adversos serios, como progresión de la enfermedad e infección del tracto respiratorio superior. No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos: Dos de los siete participantes que reportaron eventos adversos en grupo de HCQ, presentaron eventos adversos serios, mientras ninguno en el grupo control. (RR 5.7 (0.28 – 116.84)). La certeza de la evidencia fue catalogada como “Muy baja calidad”.

### ***Eventos adversos***

De acuerdo al meta-análisis realizado con los tres ECAs (2,3,17), los participantes del grupo de tratamiento con HCQ experimentaron una mayor cantidad de eventos adversos, comparado con los del grupo de tratamiento estándar (RR 3.14 IC 95% 1.58 – 6.24). Los principales efectos adversos identificados fueron: diarrea, vómitos, náuseas, sarpullido, dolor de cabeza. Sin embargo, este posible incremento debe ser analizado, considerando que la certeza de la evidencia ha sido valorada como “Muy baja calidad”.

### ***Prolongación QT***

Este desenlace fue evaluado por dos estudios observacionales de cohorte (5,13). El estudio de Mahévas incluyó participantes con grado moderado y severo, mientras que el estudio de Rosenberg, no los clasifica, pero señala que los que recibieron HCQ presentaron mayor severidad en comparación con los de grupo control. Además este último estudio, presentó diversas dosis y esquemas de tratamiento para la HCQ.

Al realizar el análisis de estos dos estudios, se observa un incremento significativo en el riesgo de la prolongación QT entre los que reciben HCQ comparado con quienes no reciben (RR: 2.89, IC 95% 1.62 – 5.16). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, para este desenlace, debido principalmente a algunas limitaciones metodológicas de los diseños de estudio.

### ***Arritmias***

El estudio observacional de Rosenberg (13), reportó que el 16% de pacientes en el grupo de HCQ experimentó arritmias comparado con 10% en el grupo no-HCQ (RR: 1.56; IC 95% 0.97 – 2.50). La certeza de la evidencia para este desenlace fue calificada como muy baja.



### C. HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

#### **Mortalidad**

El estudio de Rosenberg (13) además incluyó dos brazos de HCQ + Azitromicina, y de Azitromicina sola. Al realizar el análisis, y evaluar el outcome de mortalidad, no encontró asociación entre el tratamiento y el evento (muerte), reportando un HRa 1.35 (IC 95% 0.79 – 2.40). El estudio de Magagnoli (14), encontró un porcentaje mayor de mortalidad en el grupo de tratamiento de HCQ con o sin azitromicina, comparado con el grupo sin HCQ.(p=0.003).

El estudio de Gautret (8), observacional prospectivo, se observó 1 paciente fallecido en el grupo de HCQ, pero no fue un outcome evaluada, debido a que solo reporta los primeros 6 días.

#### Summary of findings:

#### **Hidroxicloroquina/cloroquina compared to tratamiento estandar o no uso in pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2**

**Patient or population:** pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2

**Setting:**

**Intervention:** hidroxicloroquina/cloroquina

**Comparison:** tratamiento estandar o no uso

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with tratamiento estandar o no uso	Risk with hidroxicloroquina/cloroquina				
Mortalidad (ECA) follow up: 14 days	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	not estimable	180 (2 RCTs) <sup>1,2,a</sup>	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>b,c</sub>	
Mortalidad (ECA) follow up: 28 days	235 per 1.000	<b>257 per 1.000</b> (231 to 286)	<b>HR 1.11</b> (0.98 to 1.26)	4674 (1 RCT) <sup>3</sup>	⊕⊕⊕○ <b>MODERATE</b> <sub>d</sub>	La hidroxicloroquina podría no presentar un beneficio en disminuir la mortalidad de los pacientes con COVID-19, comparado con quienes reciben tratamiento estandar.

Summary of findings:

## Hidroxicloroquina/cloroquina compared to tratamiento estandar o no uso in pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2

**Patient or population:** pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2

**Setting:**

**Intervention:** hidroxicloroquina/cloroquina

**Comparison:** tratamiento estandar o no uso

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with tratamiento estandar o no uso	Risk with hidroxicloroquina/cloroquina				
Mejoría clínica assessed with: mejoría TC de tórax follow up: mean 6 days	548 per 1.000	<b>806 per 1.000</b> (559 to 1.000)	<b>RR 1.47</b> (1.02 to 2.11)	62 (1 RCT) <sup>4</sup>	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> e,f,g	La administración de HCQ podría estar asociada a una mejoría clínica medida mediante cambios en la TC de tórax, comparado con el grupo de tratamiento estandar.
Incidencia de conversión negativa viral assessed with: PCR follow up: 7 days	933 per 1.000	<b>868 per 1.000</b> (681 to 1.000)	<b>RR 0.93</b> (0.73 to 1.18)	30 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> b,h,i	La hidroxicloroquina no muestra efecto beneficioso en el aclaramiento viral por prueba PCR al día 7.
Eventos adversos serios follow up: range 14 days to 28 days	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	<b>RR 5.70</b> (0.28 to 116.84)	150 (1 RCT) <sup>2</sup>	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> j,k	La administración de HCQ no se asocia con un incremento de eventos adversos serios comparado con quienes reciben tratamiento estandar.
Eventos adversos follow up: range 14 days to 28 days	71 per 1.000	<b>224 per 1.000</b> (113 to 446)	<b>RR 3.14</b> (1.58 to 6.24)	242 (3 RCTs) <sup>1,2,4</sup>	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> b,k	La administración de HCQ se asoció con un incremento de eventos adversos comparado con quienes reciben tratamiento estandar.
Prolongación QT	42 per 1.000	<b>121 per 1.000</b> (68 to 216)	<b>RR 2.89</b> (1.62 to 5.16)	666 (2 observational studies) <sup>5,6</sup>	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> l,m	La administración de HCQ se asoció con un incremento en la prolongación QT en comparación con quienes reciben un tratamiento estandar.

Summary of findings:


## Hidroxicloroquina/cloroquina compared to tratamiento estandar o no uso in pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2

**Patient or population:** pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2

**Setting:**

**Intervention:** hidroxicloroquina/cloroquina

**Comparison:** tratamiento estandar o no uso

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with tratamiento estandar o no uso	Risk with hidroxicloroquina/cloroquina				
Arritmias	104 per 1.000	<b>162 per 1.000</b> (101 to 260)	<b>RR 1.56</b> (0.97 to 2.50)	492 (1 observational study) <sup>6</sup>	 <b>VERY LOW</b> <sup>ii</sup>	La administración de HCQ podría no estar asociada con el incremento de arritmias en comparación con quienes reciben un tratamiento estandar

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

### 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

## **V. CONCLUSIONES**

- La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado y severo, principalmente, que recibieron tratamiento con Hidroxicloroquina comparado con tratamiento estándar.
- La hidroxicloroquina se administró con dosis de carga entre 400 mg hasta una dosis de inicio de 1200 mg/día.
- Hidroxicloroquina no presenta un beneficio es disminuir la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19, comparado con quienes no la reciben. (Certeza de la evidencia muy baja calidad)
- La evidencia no permite demostrar o excluir un efecto beneficio de HCQ en el aclaramiento viral por prueba PCR al día 7 (Certeza de la evidencia de muy baja calidad)
- La administración de hidroxicloroquina solo o en combinación con azitromicina, no disminuye la necesidad de ventilación mecánica, ni presenta asociación con el evento mortalidad.
- La administración de hidroxicloroquina se asoció con un incrementó de eventos adversos, comparado con quienes recién tratamiento estándar. (Certeza de la evidencia de muy baja calidad).
- La administración de HCQ podría estar incrementando el riesgo de efectos adversos serios como la prolongación de QT, en comparación con el tratamiento estándar, (Certeza de la evidencia muy baja calidad).

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

CB efectuó la estrategia de búsqueda, realizó la selección de los nuevos estudios, extracción de datos, lectura crítica y redactó la primera versión del documento. NR revisó la versión final.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

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

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

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

## IX. REFERENCIAS

1. Horby P, Landray M. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine [Internet]. 2020 jun. Disponible en: [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)
2. 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*. el 14 de mayo de 2020;369:m1849.
3. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate. *Zhejiang Xue Xue Bao Yi Xue Ban J Zhejiang Univ Med Sci*. el 25 de mayo de 2020;49(2):215–9.
4. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. el 1 de enero de 2020;2020.03.22.20040758.
5. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. el 14 de mayo de 2020;369:m1844.
6. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. el 7 de mayo de 2020;
7. Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with. *Sci China Life Sci*. el 15 de mayo de 2020;1–7.
8. 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*. el 20 de marzo de 2020;105949.
9. Barbosa J, Kaitis D, Freedman R, Le K, Lin X. Clinical outcomes of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: a quasi-randomized comparative study. *N Engl Jounal Med*. el 4 de abril de 2020;
10. Mallat J, Hamed F, Balkis M, Mohamed MA, Mooty M, Malik A, et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. *medRxiv*. el 1 de enero de 2020;2020.04.27.20082180.
11. Membrillo F, Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, Dios B, Herrero M, Mata T, et al. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. 2020.
12. Singh S, Khan A, Chowdhry M, Chatterjee A. Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network. *medRxiv*. el 1 de enero de 2020;2020.05.12.20099028.
13. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. el 11 de mayo de 2020;
14. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al.

Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med* [Internet]. el 5 de junio de 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274588/>

15. Shabrawishi MH, Naser AY, Alwafi H, Aldobyany AM, Touman AA. Negative nasopharyngeal SARS-CoV-2 PCR conversion in Response to different therapeutic interventions. *medRxiv*. el 1 de enero de 2020;2020.05.08.20095679.

16. Huang M, Li M, Xiao F, Pang P, Liang J, Tang T, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl Sci Rev* [Internet]. el 28 de mayo de 2020 [citado el 25 de junio de 2020];(nwaa113). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa113>

17. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. el 1 de enero de 2020;2020.03.22.20040758.

18. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. el 18 de octubre de 2011 [citado el 9 de mayo de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>

## X. ANEXOS

### Anexo 01. Estrategias de búsqueda

#### Medline / Pubmed

Del 22-04-2020 al 24-06-2020

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 coronovirus*) 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])	857
2	#1 AND ("2020/04/22"[PDAT] : "2020/06/24"[PDAT])	644

#### Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 14 de junio

Límite de fecha: Abril 2020 a Junio 2020

#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	coronovirus*	3
#9	corona virus	47
#10	virus corona	1
#11	corono virus	7
#12	virus corono	0
#13	hcov*	10
#14	COVID-19	560
#15	covid19*	54
#16	covid 19	560

*Efectividad y seguridad de la hidroxycloquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19.  
Actualización al 24 de junio de 2020  
Serie Síntesis de evidencia COVID-19 N°18-2020*

#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	893	
#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	with Cochrane Library publication date Between May 2020 and Jun 2020, in Cochrane Reviews, Trials	154	

**medRxiv**

**Límite de fecha de búsqueda: del 22 de abril 2020 al 24 de junio de 2020**

Términos	Resultado
(COVID-19 OR coronavirus) AND (Hydroxychloroquine OR Chloroquine)	<b>311</b>

**COVID-19 Study Register de Cochrane**

**Límite de fecha de búsqueda: Last month**

Términos	Resultado
Hidroxiclороquina OR cloroquina	<b>138 (0)</b>



## Anexo 02. Flujograma de selección de estudios

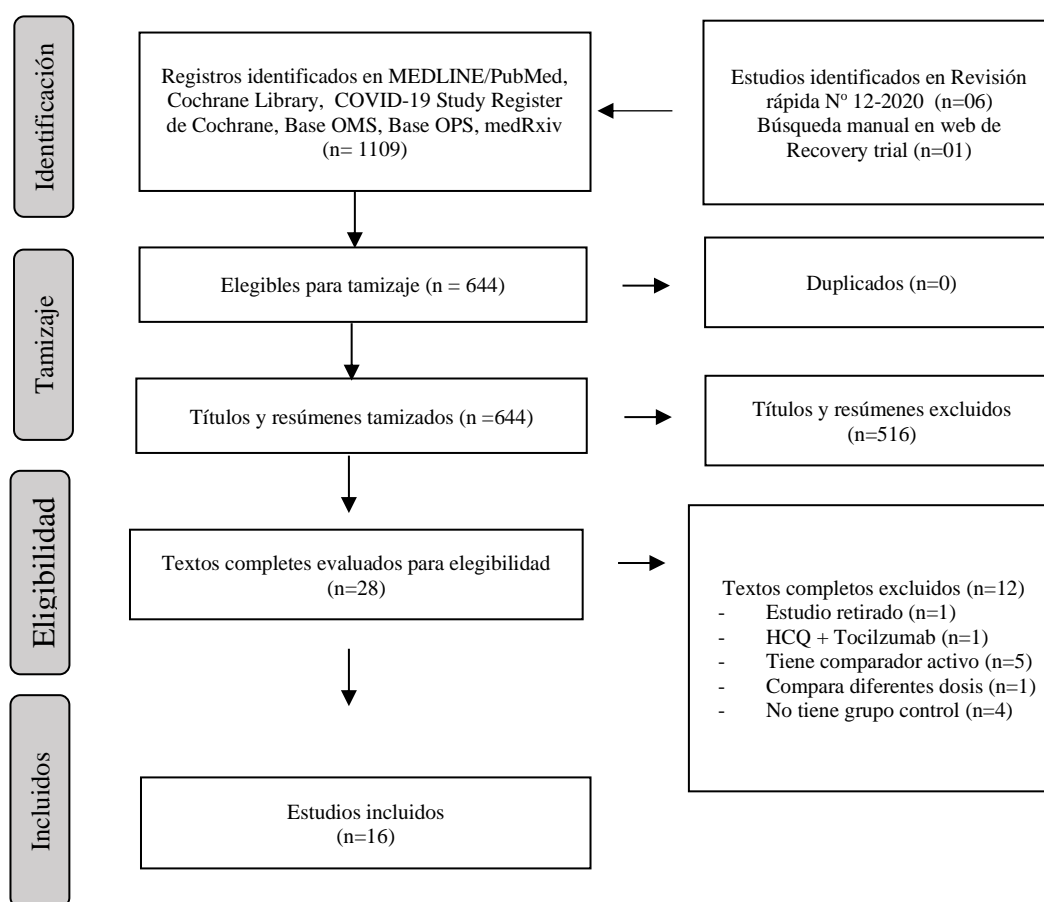


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

### Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

Nº	Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
1	Kim 2020	<b>Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID 19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea</b>	Compara en un brazo HCQ+Antibióticos vs LPV/r vs control
2	Carlucci 2020	<b>Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients</b>	Compara el efecto de agregar Zinc
3	Ramireddy 2020	<b>Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring</b>	Compara HCQ vs Azitromicina. Reporte de casos
4	Ip 2020	<b>Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients</b>	Compara HCQ y tocilizumab
5	Mercurio 2020	<b>Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</b>	Cohorte sin caso control
6	Molina 2020	<b>No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit With the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With Severe COVID-19 Infection</b>	Reporte de casos
7	Million 2020	<b>Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France</b>	Cohorte sin control
8	Chorin 2020	<b>QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin</b>	Reporte de casos
9	Silva Borba 2020	<b>Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)</b>	Cloroquina dosis altas vs dosis bajas
10	Huang 2020	<b>Treating COVID-19 with Chloroquine</b>	Cloroquina vs LPV/r
11	Hraiech 2020	Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine	Compara HCQ + AZI vs Lopinavir/ritonavir

#### Anexo 04: Riesgo de Sesgo de estudios incluidos

Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico aleatorizado con la herramienta Risk of Bias 1.0 de la Colaboración Cochrane(18).

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	Incierto	Bajo	Bajo
Tang 2020. Mejoría de síntomas	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo
Tang 2020. Seguridad	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo
Chen Z 2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Chen J 2020	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Alto

## Evaluación de riesgo de sesgo usando la herramienta ROBINS

Estudios observacionales	Sesgo por factores de confusión	Sesgo debido a selección de participantes	Sesgo en clasificación de intervenciones	Sesgo debido a desviaciones para intervenciones	Sesgo debido a pérdida de datos	Sesgo en mediciones de resultados	Sesgo debido a reporte de resultados	General
Mahevas 2020	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Rosenberg 2020	Moderado	Moderado	bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Geleris 2020	Moderado	Bajo	Serio (no información)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Yu 2020	Moderado	no información	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Gautret 2020	Crítico	Crítico	Serio	Crítico	Serio	Serio	Serio	Crítico
Magagnoli 2020	Moderado	Serio	Serio	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Barbosa	Crítico	Serio	Serio	No información	Bajo	Bajo	Bajo	Crítico
Singh	Moderado	No información	Serio	No información	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Mallat	Serio	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Membrillo	Crítico	Crítico	Serio	Crítico	Moderado	Bajo	Crítico	Crítico
Huang	Crítico	Serio	Bajo	No información	bajo	Bajo	Bajo	Crítico
Shabrawishi	Moderado	Serio	Bajo	Bajo	bajo	Bajo	Moderado	Serio