

Lima, abril 2020

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 03-2020

Utilidad de la Cloroquina e hidroxiclороquina frente a COVID-19: profilaxis y tratamiento



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

Utilidad de la Cloroquina e hidroxicloroquina frente a COVID-19: profilaxis y tratamiento

Ciudad de Lima / Perú / abril 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Serpa
Director 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 la solicitud de la Jefatura Institucional del INS.

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. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor:

Fabiola Huaroto¹
Ericson Gutierrez¹

Revisión:

Patricia Caballero ¹

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



<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 sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Rol de Cloroquina e hidroxiclороquina frente a COVID-19. Elaborado por Fabiola Huaroto, Ericson Gutiérrez. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, octubre de 2019. Serie Revisión Rápida N° 03-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO.....	11
III. MÉTODO.....	11
a. Preguntas de investigación.....	11
b. Criterios de elegibilidad.....	12
c. Estrategia de búsqueda	12
d. Selección de evidencia y extracción de datos	13
e. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia	13
IV. RESULTADOS.....	14
4.1. Cloroquina o hidroxiclороquina para prevención de COVID-19	14
4.2. Hidroxiclороquina como tratamiento para COVID-19.....	14
4.3. Cloroquina como tratamiento para COVID-19	22
4.4. Cloroquina para prevención de otros coronavirus o Influenza	26
4.5. Estudios preclínicos de hidroxiclороquina y Cloroquina frente a SARS-CoV-2.....	26
4.6. Ensayos clínicos en curso para profilaxis de COVID-19 con Hidroxiclороquina.....	27
4.7. Documento técnico de India respecto a la profilaxis con Hidroxiclороquina.....	28
V. CONCLUSIONES	29
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	30
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	31
VIII. FINANCIAMIENTO	31
IX. REFERENCIAS	31
X. ANEXOS	33
ANEXO 1. Estrategias de búsqueda.....	33
ANEXO 2. Descripción de los estudios identificados y sus limitaciones	35
ANEXO 3. Ensayos clínicos en curso para hidroxiclороquina como profilaxis de COVID-1944	
ANEXO 4. Flujograma de selección de estudios	47
ANEXO 5. Estimados globales para los desenlaces.....	48

MENSAJES CLAVE

- No se cuenta con evidencia disponible respecto a la efectividad y seguridad de Cloroquina o Hidroxicloroquina como profilaxis para COVID-19. Existen a la fecha 10 ensayos clínicos en curso donde Hidroxicloroquina está siendo evaluada como profilaxis pre o post-exposición.
- La evidencia actual del uso de Hidroxicloroquina como tratamiento frente a COVID-19 es de muy baja certeza, debido a las serias limitaciones metodológicas de los estudios. Las poblaciones son heterogéneas, la dosis y duración del tratamiento difiere entre los estudios, así como también los desenlaces y su medición.
- Sólo un ensayo clínico encontró diferencias significativas en desenlaces virológicos a favor de hidroxicloroquina. No se identificaron diferencias en el tiempo de remisión de la fiebre o la tos y hubo divergencias entre dos ensayos clínicos respecto a cambios radiológicos.
- Una serie de 84 pacientes reportó la prolongación del intervalo QTc>500ms en el 11% de aquellos que recibieron Hidroxicloroquina y Azitromicina como tratamiento para COVID-19.
- En caso del uso de cloroquina para tratamiento de COVID-19, no se identificaron diferencias significativas entre el grupo tratado con Cloroquina versus el grupo con Lopinavir/ritonavir en cuanto a desenlaces virológicos, aunque la proporción de pacientes dados de alta al día 14 fue mayor en el grupo de cloroquina. La certeza en la evidencia es Baja.
- Los estudios preclínicos han evidenciado la capacidad antiviral de hidroxicloroquina y Cloroquina frente a SARS-CoV-2, y esta acción se daría tanto al ingreso del virus a las células como en las etapas posteriores al ingreso. El efecto sinérgico de hidroxicloroquina y azitromicina fue observado en uno de los estudios. Hallazgos que requieren ser confirmados en estudios clínicos adecuados.
- Esta revisión representa además una actualización a la información brindada sobre Hidroxicloroquina como tratamiento para COVID-19, incluida en la Revisión rápida “*Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)*” elaborada por la Unidad de análisis y generación de evidencias en salud pública del INS.

RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes. Actualmente no se dispone de ninguna intervención preventiva o terapéutica aprobada frente a COVID-19 y algunos fármacos, entre los que se encuentran la cloroquina y su derivado la hidroxiclороquina vienen siendo evaluados bajo el entorno de ensayos clínicos. Basado en el potencial antiviral frente a SARS-CoV-2 reportado por estudios in vitro y en los resultados preliminares de estudios clínicos, Cloroquina e Hidroxiclороquina han sido puestas en consideración para el tratamiento de COVID-19 en varios países, entre ellos el Perú. Asimismo, el uso de Hidroxiclороquina para profilaxis ha sido considerado en India.

Objetivo. Resumir la evidencia científica disponible sobre el uso de Cloroquina e hidroxiclороquina como profilaxis y tratamiento para COVID-19.

Métodos. Se efectuó una búsqueda electrónica en MEDLINE (vía PubMed), Cochrane, Google Scholar, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) con fecha límite 04 de abril de 2020. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperados y en ClinicalTrials.gov para identificar ensayos clínicos que respondan a la pregunta PICO.

Resultados. No se identificó ningún estudio que reporte resultados del uso de Cloroquina o Hidroxiclороquina como profilaxis para COVID-19. Existen 10 ensayos clínicos y un estudio observacional que están evaluando la eficacia y seguridad de hidroxiclороquina como profilaxis para esta enfermedad. 03 ensayos clínicos han evaluado hidroxiclороquina como tratamiento, reportando resultados divergentes respecto a desenlaces virológicos y clínicos. Adicionalmente una serie de casos de pacientes que recibieron Hidroxiclороquina y Azitromicina evidenciaron prolongación severa de QT en el 11%. No se encontraron diferencias entre Cloroquina y Lopinavir/ritonavir respecto a desenlaces

viroológicos en un ensayo clínico. Los estudios in vitro efectuados han evidenciado la capacidad antiviral de cloroquina e hidroxiclороquina frente a SARS-CoV-2.

Conclusiones. No se cuenta con evidencia disponible respecto a la efectividad y seguridad de Cloroquina o Hidroxiclороquina como profilaxis para COVID-19. La evidencia disponible sobre la eficacia de la hidroxiclороquina y cloroquina como tratamiento para COVID-19 es limitada.

Palabras clave: COVID-19, cloroquina, hidroxiclороquina.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 (anteriormente denominado “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”) fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019¹. 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. En el Perú, el número de infectados hasta el 7 abril de 2020 asciende a 2954 casos confirmados y 107 fallecidos, lo que representa una letalidad de 3.62%. 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}.

Actualmente no se dispone de ninguna intervención preventiva o terapéutica aprobada frente a COVID-19 y algunos fármacos, entre los que se encuentran la cloroquina y su derivado la hidroxicloroquina vienen siendo evaluados bajo el entorno de ensayos clínicos. Basado en el potencial antiviral frente a SARS-CoV-2 reportado por estudios in vitro y en los resultados preliminares de estudios clínicos, Cloroquina e Hidroxicloroquina han sido puestas en consideración para el tratamiento de COVID-19 en varios países, entre ellos el Perú. Recientemente, India ha incluido la hidroxicloroquina como profilaxis en trabajadores de salud con alto riesgo de exposición y contactos domiciliarios de casos confirmados. Cloroquina está indicada en el tratamiento⁴.

En el Perú, hidroxicloroquina se encuentra autorizada para el tratamiento de malaria, artritis reumatoide, lupus eritematoso, entre otras enfermedades del tejido conectivo mientras que cloroquina cuenta con autorización para el tratamiento de malaria y amebiasis extraintestinal, condiciones que requieren prescripción médica⁵. Si bien el mecanismo de acción de estos fármacos frente a SARS-CoV-2 aún continua en investigación, se ha señalado que hidroxicloroquina ejercería una acción inmunomoduladora, con capacidad de suprimir el síndrome de liberación de citoquinas desencadenada por la infección por SARS-CoV-2, por lo que la progresión de enfermedad leve a severa podría atenuarse. Asimismo, ambos fármacos inhiben la unión a receptores y la fusión de membrana, dos pasos claves que se requieren para el ingreso del virus a las células⁶. Esta información requiere ser verificada en estudios clínicos adecuados, ya que los resultados favorables vistos en estudios preclínicos no

siempre se evidencian cuando el medicamento es evaluado en seres humanos, tal como sucedió con cloroquina, la cual no previno la infección por influenza en un ensayo clínico⁷. El objetivo de la presente revisión es identificar la evidencia científica disponible respecto al uso de cloroquina e hidroxiclороquina como profilaxis o tratamiento de COVID-19.

II. OBJETIVO

Resumir la evidencia científica disponible sobre el uso de Cloroquina e hidroxiclороquina como profilaxis y tratamiento para COVID-19. Por consiguiente, esta revisión representa además una actualización a la información brindada sobre Hidroxiclороquina como tratamiento para COVID-19, incluida en la Revisión rápida “*Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)*” elaborada por la Unidad de análisis y generación de evidencias en salud pública del INS.

III. MÉTODO

a. Preguntas de investigación

1. ¿En personas expuestas o con alto riesgo de exposición a pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2, debería usarse Cloroquina o Hidroxiclороquina para la prevención de COVID-19?

P	Personas expuestas o con alto riesgo de exposición a pacientes con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2
I	Quimioprofilaxis con Hidroxiclороquina ó Cloroquina
C	No quimioprofilaxis o placebo
O	Incidencia de infección SARS-CoV-2, Seroconversión (Asintomáticos) Incidencia de COVID-19 (Sintomáticos) Mortalidad, ingreso a UCI, hospitalización (Crítico) Eventos adversos (Crítico)

2. ¿En personas con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 debería usarse Cloroquina o Hidroxiclороquina como tratamiento?

P	Paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19
I	Cloroquina ó Hidroxicloroquina
C	Placebo, cualquier otro fármaco activo ó ningún comparador
O	Eficacia: Mortalidad, Estancia en UCI, Uso de ventilación mecánica, Carga viral, mejoría clínica. Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

b. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales que evalúen el uso de cloroquina o hidroxicloroquina como profilaxis para COVID-19.

Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas, resúmenes, editoriales o estudios preclínicos
- Idioma distinto a español, inglés o portugués
- Texto completo no disponible

De no identificarse estudios de ambos fármacos como profilaxis frente a COVID-19, que cumplan con los criterios antes señalados, se seleccionarán:

- Estudios en humanos donde se evalúe el uso de Hidroxicloroquina o Cloroquina como profilaxis de otras infecciones respiratorias como: Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o Influenza
- Estudios preclínicos donde se evalúe el uso de Hidroxicloroquina o Cloroquina frente a Coronavirus.

c. Estrategia de búsqueda

Se efectuó una búsqueda electrónica en MEDLINE (vía PubMed), Cochrane, Google Scholar, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) con fecha

límite 04 de abril de 2020. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperado y en ClinicalTrials.gov para identificar ensayos clínicos que respondan a la pregunta PICO 2. La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1 de este informe.

d. 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.

e. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

El riesgo de sesgo de los estudios primarios fue evaluado con las siguientes herramientas:

- Los ensayos clínicos randomizados fueron evaluados con la herramienta Riesgo de Sesgo de Cochrane⁸
- Los estudios no randomizados fueron evaluados con la herramienta ROBINS-I⁹

Posteriormente, la calidad de la evidencia para cada desenlace fue evaluado 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).^{10,11}

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

Niveles de evidencia:

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

La elaboración de los Perfiles de evidencia para cada pregunta PICO fue realizada con el software GRADEpro¹².

IV. RESULTADOS

4.1. Cloroquina o hidroxiclороquina para prevención de COVID-19

Producto de la búsqueda sistemática y luego de eliminar los artículos duplicados, se obtuvieron 286 estudios, 23 fueron seleccionados a partir de la lectura del título y resumen. Luego, mediante la lectura de los textos completos, **no se identificó ningún estudio** que reporte resultados del uso de Cloroquina o Hidroxiclороquina como profilaxis para COVID-19.

4.2. Hidroxiclороquina como tratamiento para COVID-19

Se identificaron 6 artículos, sólo tres están publicados o han sido aceptados para publicación y tienen revisión por pares. Los 3 restantes corresponden a manuscritos no publicados y que tampoco tienen

certificación de revisión por pares hasta la fecha del presente informe; por tanto, sus resultados podrían diferir de la versión que finalmente sea publicada.

3 estudios corresponden a ensayos clínicos de etiqueta abierta que comparan el uso de hidroxiclороquina versus su no administración, dos de ellos señalan ser aleatorizados (publicado en idioma chino), dos fueron realizados en China y uno en Francia. El número de enrolados oscila entre 30 a 62 pacientes. La duración y dosis de hidroxiclороquina varía entre los estudios al igual que la edad promedio de los enrolados. Los pacientes incluidos corresponden a casos de neumonía no severos, incluyendo infección respiratoria alta. En sólo un estudio, se adicionó azitromicina en 6 pacientes. Respecto a los desenlaces, dos ensayos reportan la proporción de pacientes negativos para ARN viral al día 6 o 7 luego del tratamiento y sólo uno de ellos encuentra diferencias significativas a favor del grupo tratado con hidroxiclороquina versus control. Desenlaces clínicos como tiempo hasta la remisión de la fiebre y los tos fueron evaluados en 2 ensayos, con diferencia de 0 a 1 día entre ambos grupos. Respecto a los cambios radiológicos, dos estudios evaluaron este desenlace pero en puntos temporales distintos (día 3 y día 6) y los resultados entre ambos son divergentes¹³⁻¹⁵.

Se identificaron además 3 series de casos, 2 reportadas en Francia y una de Estados Unidos. El número de casos osciló entre 11 a 84 pacientes. Una serie de casos de 84 pacientes reporta prolongación de QT > 500ms en el 11% de pacientes que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina y que, asimismo, el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue predictor para la prolongación severa. Las otras dos series, reportan resultados discordantes respecto a desenlaces virológicos y clínicos a pesar de haber recibido el mismo esquema de tratamiento. Existen diferencias entre ambas poblaciones. La serie de casos que reporta resultados favorables con Hidroxiclороquina incluye a pacientes con cuadros no severos de COVID-19 al momento de iniciar el tratamiento¹⁶⁻¹⁸. La Tabla 1 muestra las características principales de estos estudios. La evaluación de calidad puede evidenciarse en la Tabla 2. Resumen de Hallazgos. Una descripción ampliada de cada estudio y sus limitaciones está disponible en el Anexo 2.

Tabla 1. Características de los estudios clínicos con Hidroxicloroquina (HCQ) como tratamiento para COVID-19

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces virológicos I vs C	Desenlaces clínicos y/o radiológicos I vs C	Desenlaces de seguridad I vs C
Gautret et al 2020 ¹³ Francia	Ensayo clínico (EC) abierto no aleatorizado. Publicado	(n=36) hospitalizados, 22 con IRA y 8 con IRB, 6 asintomáticos Edad promedio 45.1 ± 22.0 Tiempo de enfermedad 4 días Seguimiento de 14 días	- HCQ (n=20), 200 mg VO 3v/d por 10d (6 pacientes con adición de Azitromicina 500mg x1d seguido de 250mg x 4 d) - No HCQ (n=16) - Co-intervenciones: tratamiento sintomático (no especificado) y la adición de Azitromicina, dependiendo de la presentación clínica	Negativos para ARNviral al D6: 70,0% vs 12,5% , RRC: 5,6 IC 95% 1,48–21,13. En los que recibieron azitromicina, se alcanzó el 100%	No reportados	No reportados
Chen et al 2020 ¹⁴ China, Wuhan	EC abierto aleatorizado No publicado ni certificado por una revisión por pares	(n=62) Hospitalizados Edad promedio 44,7 ± 1 5,3 años, 46,8%varones, Neumonía con SO ₂ >93% o PO ₂ /FIO ₂ >300 Casos severos o críticos fueron excluidos Tiempo de enfermedad no señalado	- HCQ (n=31), 200 mg VO 2v/d por 5d - No HCQ (n=31) - Tratamiento estándar en ambos brazos: oxígeno, antivirales, ATB, inmunoglobulina con o sin corticosteroides)		Tiempo hasta normalización de T:° 2,2 ± 0,4d vs 3,2 ± 1,3d Tiempo hasta remisión de tos: 3,1 ± 1,5d vs 2,0 ± 0,2d Cambios radiológicos al D6 Mejoría: 80,6% vs 54,8% Exacerbación: 6,5% vs 29,0% Sin cambios: 12,9% vs 16,1% Progresión a enfermedad severa: 0 vs 4 pacientes	2 pacientes del grupo HCQ con eventos adversos: rash y cefalea
Chen et al 2020 ¹⁵ China, Shangai	EC abierto, aleatorizado Publicado, texto completo en idioma chino Seguimiento 2 sem	(n=30), hospitalizados con neumonía Edad promedio 50.5±3.8 años vs 46,7 ± 3,6	- HCQ 400 mg/d por 5 días (n=15) más tratamiento estándar - No HCQ, tratamiento estándar (n=15) El tratamiento estándar pudo incluir LPV/r, ATB, interferón alfa y oxígeno según necesidad Todos recibieron interferón alfa, 12 pacientes del grupo HCQ recibieron arbidol vs 10 en el grupo control y dos pacientes recibieron LPV/r	86,7% (13/15) vs 93.3% (14/15) fueron negativos para ARN viral al D7 (p>0,05). A los 14 días el 100% fue negativo Tiempo hasta la negativización de CV: 4 días (RIC 1-9) vs 2 días (RIC 1-4) (p>0,05)	Mejoría radiológica al D3: 33% (5/15) versus 46,7% (7/15). Se alcanzó el 100% en el día 14. La mediana de tiempo para normalización de la T° corporal fue similar entre los grupos, 1 día, (0-2) vs 1 día (0-3) Progresión a enfermedad severa 1 paciente del grupo HCQ desarrolló enfermedad severa, medicamento fue suspendido al 4to día. Mortalidad: 0 a los 14 días.	04 eventos (diarrea, deterioro y suspensión del tratamiento, elevación transitoria de AST) vs 3 eventos (aumento de creatinina sérica, anemia y elevación transitoria de AST)

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces virológicos I vs C	Desenlaces clínicos y/o radiológicos I vs C	Desenlaces de seguridad I vs C
Gautret et al 2020 ¹⁶ Francia	Serie de casos No publicado ni certificado por una revisión por pares	(n=80) hospitalizados, Edad 52,5 años (rango 18 a 88), 57.5% con comorbilidad, 53.8% con neumonía. Tiempo de enfermedad: 4.8 ± 5,6 días 92% con puntaje bajo en escala NEWS (<=4)	HCQ 200mg VO 3v/d por 10d más azitromicina 500 mg x1d seguido de 250mg x 4 d	83% de los pacientes fueron negativos para ARN viral al D7 y 93% al D8 97,5% de los pacientes con cultivos virales negativos en D5.	15% requirió oxigenoterapia, 3 (3,8%) fueron a UCI, 1 paciente falleció y 65 fueron dados de alta durante el periodo de estudio. Tiempo promedio hasta el alta de 4,1 ± 2.2 días, duración de hospitalización de 4.6 ± 2.1 días.	2 pacientes tuvieron náuseas, 4 presentaron diarrea y 1 reportó visión borrosa.
Molina et al 2020 ¹⁷ Francia	Serie de casos In press, aceptado y revisado por pares.	(n=11), hospitalizados, edad media 58.7 años, 7 varones, 8 con comorbilidades. 10/11 tenían fiebre y requerían oxigenoterapia.	HCQ 200mg 3v/d por 10d más azitromicina 500mg x 1d seguido de 250mg x 4d	8/10 pacientes (80%, IC 95% 49-94) permanecieron positivos para ARN viral al D5 o D6.	Al D5, un paciente falleció y 2 fueron a UCI.	01 paciente discontinuó el tratamiento luego de 4 días debido a prolongación del intervalo QT.
Chorin et al 2020 ¹⁸ USA	Serie de casos No publicado ni certificado por una revisión por pares.	(n=84), hospitalizados Edad 63±15 años, 74% varones, peso promedio de 86±23 Kg, 65% con HTA, 20% diabéticos, 11% con enfermedad coronaria, 8% con EPOC, 7% con enfermedad renal crónica Tiempo medio de seguimiento con ECG: 4,3 ±1,7 días.	Hidroxicloroquina más Azitromicina		No reportado	El intervalo QTc se prolongó desde un basal de 435 ± 24 ms hasta un valor máximo de 463 ± 32 ms (p <0.001) que ocurrió a los 3.6 ± 1.6 días del tratamiento. 11% presentó QTc > 500ms. En 30% de los pacientes, el QTc aumentó en más de 40 ms. El desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un predictor significativo de prolongación severa del QTc (QTc >500). El QTc basal no predijo la prolongación severa de QTc. No se reportó ningún evento de Torsades de pointes.

Tabla 2. Resumen de Hallazgos

Hidroxiclороquina comparado con no usarla en pacientes con COVID-19						
Paciente o población : pacientes con COVID-19						
Intervención : Hidroxiclороquina						
Comparación: no usarla						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no usarla	Riesgo con Hidroxiclороquina				
Mortalidad seguimiento: 14 días	0 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	no estimable	30 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ²	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Existe incertidumbre respecto a si la administración de hidroxiclороquina disminuye la mortalidad en comparación a no usarla, dado que la certeza en la evidencia ha sido evaluada como Muy Baja
Progresión a enfermedad severa	87 por 1000	47 por 1000 (2 a 1000)	RR 0.54 (0.02 a 13.74)	92 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{2,3}	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d,e}	Existe incertidumbre respecto a si la administración de hidroxiclороquina disminuye la progresión a enfermedad severa en comparación a no usarla, dado que la certeza en la evidencia ha sido evaluada como Muy Baja
Mejoría radiológica evaluado con : Evaluación de lesiones pulmonares por TC seguimiento: rango 03 días a 06 días	522 por 1000	605 por 1000 (308 a 1000)	RR 1.16 (0.59 a 2.25)	92 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{2,3}	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d,e}	Existe incertidumbre respecto a si la administración de hidroxiclороquina aumenta la proporción de pacientes con mejoría radiológica, en comparación a no usarla, dado que la certeza en la evidencia ha sido evaluada como Muy Baja

Hidroxicloroquina comparado con no usarla en pacientes con COVID-19

Paciente o población : pacientes con COVID-19

Intervención : Hidroxicloroquina

Comparación: no usarla

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no usarla	Riesgo con Hidroxicloroquina				
Proporción de pacientes con carga viral indetectable seguimiento: 07 días	933 por 1000	868 por 1000 (681 a 1000)	RR 0.93 (0.73 a 1.18)	30 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ²	⊕⊕○○ BAJA ^{c,e}	No se evidenció diferencias respecto a desenlace virológico. Sin embargo, la certeza en la evidencia es Baja y es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la certeza que se tiene en el resultado estimado, Asimismo es muy probable que nuevos estudios puedan modificar el resultado.
Proporción de pacientes con carga viral indetectable seguimiento: 06 días	125 por 1000	538 por 1000 (140 a 1000)	RR 4.30 (1.12 a 16.52)	37 (1 estudio observacional) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^{f,g}	Un estudio no randomizado evidenció una mejor resultado con Hidroxicloroquina frente a no usarla en el desenlace virológico. Sin embargo, la certeza en la evidencia es Baja y es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la certeza que se tiene en el resultado estimado, Asimismo es muy probable que nuevos estudios puedan modificar el resultado.

Hidroxicloroquina comparado con no usarla en pacientes con COVID-19

Paciente o población : pacientes con COVID-19

Intervención : Hidroxicloroquina

Comparación: no usarla

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no usarla	Riesgo con Hidroxicloroquina				
Eventos adversos	65 por 1000	108 por 1000 (33 a 359)	RR 1.65 (0.50 a 5.50)	92 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA ^{c,e}	No se encontraron diferencias respecto a la frecuencia de eventos adversos respecto a usar Hidroxicloroquina versus no usarla. Sin embargo, la certeza en la evidencia es Baja y es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la certeza que se tiene en el resultado estimado, Asimismo es muy probable que nuevos estudios puedan modificar el resultado.
Prolongación de intervalo QT > 500ms (Hidroxicloroquina más Azitromicina)	-	-	-	84 (1 estudio observacional) ⁴	⊕○○○ MUY BAJA ^h	La prologación del intervalo QT >500 ms puede presentarse con la administración de hidroxicloroquina más azitromicina (9/84 pacientes:11%). Sin embargo existe incertidumbre respecto al riesgo que su administración representada, ya que la evidencia fue evaluada como Muy Baja (01 serie de casos)

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 ; **RR:** Razón de riesgo

Hidroxicloroquina comparado con no usarla en pacientes con COVID-19

Paciente o población : pacientes con COVID-19

Intervención : Hidroxicloroquina

Comparación: no usarla

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no usarla	Riesgo con Hidroxicloroquina				

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

- No se informa mecanismo de generación de la secuencia aleatoria ni su ocultamiento. Los grupos recibieron dentro de las co-intervenciones, a otras terapias que están también siendo evaluadas frente a COVID-19.
- Ningún evento. Tamaño muestral pequeño.
- Potencial riesgo de selección, sesgo de realización y sesgo de detección. Los grupos recibieron co-intervenciones que están siendo evaluadas como opciones terapéuticas frente a COVID-19
- Los intervalos de confianza no se superponen. Heterogeneidad importante (I²>50%)
- Escaso número de eventos. Tamaño óptimo de información no alcanzado. Los límites del IC señalan desde un efecto benéfico importante hasta un efecto dañino sustancial
- Potencial sesgo por factores de confusión, en la selección de participantes, desviaciones en el tratamiento, datos incompletos y en la selección y reporte de resultados
- Tamaño óptimo de la información no fue alcanzado, IC 95% muy amplios.
- Corresponde a una serie de casos, ausencia de grupo de comparación.

Referencias

- 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*; March 20, 2020.
- CHEN Jun, LIU Danping, CHEN Jun, LIU Danping. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*; 2020-03-06.
- Chen, Zhaowei, Hu, Jijia, Zhang, Zongwei, Jiang, Shan, Han, Shoumeng, Yan, Dandan, Zhuang, Ruhong, Hu, Ben, Zhang, Zhan. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*; 2020-03-31.
- Chorin, Ehud, Dai, Matthew, Shulman, Eric, Wadhvani, Laili, Cohen, Roi Bar, Barbhaiya, Chirag, Aizer, Anthony, Holmes, Douglas, Bernstein, Scott, Soinelli, Michael, Park, David S., Chinitz, Larry, Jankelsohn, Lior. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv*; 2020-04-03

4.3. Cloroquina como tratamiento para COVID-19

Se identificó 01 estudio correspondiente a un manuscrito aceptado para publicación, pero con correcciones pendientes, de un ensayo clínico abierto y no aleatorio, realizado en China, para evaluar eficacia y seguridad de Cloroquina (500mg 2v/d por 10 días) frente a Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (400/100 mg 2 veces/d por 10 días) en 22 adultos hospitalizados por COVID-19. Diez pacientes fueron tratados con cloroquina (3 casos severos y 7 casos moderados) y 12 recibieron LPV/r (5 severos, 7 moderados). Existieron diferencias entre ambos grupos en las características basales como edad, porcentaje de varones, tiempo de enfermedad, compromiso pulmonar, niveles de proteína C reactiva y dímero D, que presumen mayor severidad al ingreso en los pacientes del grupo control. No se identificaron diferencias significativas entre los grupos respecto a la proporción de pacientes negativos para ARN viral en el día 7, 10 y 14. La mejoría radiológica al día 14 fue mayor para cloroquina, aunque no alcanzó significancia estadística (100% vs 75%, RRc 1.33 IC 95% 0.96–1.85). La proporción de pacientes dados de alta al día 14 fue mayor en el grupo cloroquina (100% vs 50%, RRc 2,0 IC 95% 1.14 –3.52). El número de eventos adversos entre los grupos fue similar entre los grupos y la mayoría correspondieron a eventos gastrointestinales¹⁹.

Una descripción ampliada del estudio y sus limitaciones está disponible en el Anexo 2.

Cloroquina comparado con Lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19

Paciente o población : pacientes con COVID-19

Intervención : Cloroquina

Comparación: Lopinavir/ritonavir

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Lopinavir/ritonavir	Riesgo con Cloroquina				
Mejoría radiológica evaluado con : Evaluación de la TC tórax seguimiento: 14 días	750 por 1000	998 por 1000 (720 a 1000)	RR 1.33 (0.96 a 1.85)	22 (1 estudio observacional)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	No se evidenció que comparado a LPV/r, cloroquina tenga mayor proporción de pacientes con mejoría radiológica al día 14. Sin embargo la certeza en la evidencia es Baja y es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la certeza que se tiene en el resultado estimado, asimismo es muy probable que nuevos estudios puedan modificar el resultado.
Proporción de pacientes con ARN viral indetectable seguimiento: 07 días	583 por 1000	700 por 1000 (373 a 1000)	RR 1.20 (0.64 a 2.25)	22 (1 estudio observacional)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	No se evidenció que comparado a LPV/r, cloroquina tenga mayor proporción de pacientes con carga viral indetectable al día 7. Sin embargo la certeza en la evidencia es Baja y es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la certeza que se tiene en el resultado estimado, asimismo es muy probable que nuevos estudios puedan modificar el resultado.

Cloroquina comparado con Lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19

Paciente o población : pacientes con COVID-19

Intervención : Cloroquina

Comparación: Lopinavir/ritonavir

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Lopinavir/ritonavir	Riesgo con Cloroquina				
Proporción de pacientes dados de alta seguimiento: 14 días	500 por 1000	1000 por 1000 (570 a 1000)	RR 2.00 (1.14 a 3.52)	22 (1 estudio observacional)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	La proporción de pacientes dados de alta al día 14 de tratamiento es mayor en aquellos que reciben cloroquina en comparación a hidroxicloroquina. Sin embargo la certeza en la evidencia es Baja y es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la certeza que se tiene en el resultado estimado, asimismo es muy probable que nuevos estudios puedan modificar el resultado
Eventos adversos seguimiento: 14 días	9 eventos fueron reportados en el grupo de cloroquina versus 10 eventos presentados en LPV/r.			(1 estudio observacional)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,d}	La frecuencia de eventos adversos fue similar entre ambos grupos. Sin embargo la certeza en la evidencia es Baja y es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la certeza que se tiene en el resultado estimado, asimismo es muy probable que nuevos estudios puedan modificar el resultado.

Cloroquina comparado con Lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19

Paciente o población : pacientes con COVID-19

Intervención : Cloroquina

Comparación: Lopinavir/ritonavir

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Lopinavir/ritonavir	Riesgo con Cloroquina				

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 ; RR: Razón de riesgo

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

- Riesgo potencial de sesgo de selección, sesgo por factores de confusión, sesgo en la medición del desenlace y en el reporte de los resultados
- Escaso número de eventos, Tamaño óptimo de información no alcanzado. Los límites del IC van desde un leve efecto benéfico hasta un efecto dañino
- Escaso número de eventos, Tamaño óptimo de información no alcanzado.
- Escaso tamaño muestral

4.4. Cloroquina para prevención de otros coronavirus o Influenza

Se identificó 01 ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en un solo centro en Singapur en adultos sanos para evaluar el uso de fosfato de cloroquina (500 mg/día durante 1 semana, luego una vez por semana hasta completar 12 semanas) versus placebo equivalente. El desenlace primario fue Influenza clínica confirmada por laboratorio (ARN viral en hisopado nasal o un aumento de cuatro veces en los títulos de inhibición de la hemaglutinación). 1516 participantes fueron enrolados, y 1496 (96%) que completaron seguimiento por 12 semanas fueron incluidos en el análisis de eficacia. La adherencia a la intervención fue del 97%.

La administración de cloroquina no previno la infección por influenza, 8/738 (1%) participantes tuvieron influenza clínica confirmada por laboratorio en el grupo placebo versus 12/724(2%) en el grupo cloroquina (RR 1,53, IC 95% 0,63–3,72; p=0,376). 29/738 (4%) tuvieron influenza confirmada por laboratorio (sintomática o asintomática) en el grupo de placebo versus 38/724 (5%) en el grupo de cloroquina (RR1,34, 0,83–2,14; p=0,261). 249/759 (33%) reportaron eventos adversos (principalmente leves) en el grupo de placebo versus 341/757 (45%) en el grupo de cloroquina (p <0,0001). Los eventos más comunes fueron cefalea, mareos, náuseas, diarrea y visión borrosa. Un evento adverso grave (hepatitis) se calificó como posiblemente relacionado a cloroquina⁷.

4.5. Estudios preclínicos de hidroxicloroquina y Cloroquina frente a SARS-CoV-2

Se identificaron 04 estudios in vitro, tres de ellos publicados o aceptados para publicación. Los estudios evidenciaron la capacidad antiviral de hidroxicloroquina y cloroquina frente a SARS-CoV-2, señalando que esta acción se daría tanto al ingreso del virus a las células como en las etapas posteriores al ingreso. Existieron divergencias entre dos estudios respecto a si Cloroquina o Hidroxicloroquina es más potente frente a SARS-Cov-2. El efecto sinérgico de hidroxicloroquina y azitromicina fue observado en uno de los estudios. Las principales conclusiones de dichos estudios se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudios preclínicos de hidroxicloroquina y Cloroquina frente a SARS-CoV-2

Autor y año	Tipo	Fármaco	Conclusiones
Wang et al 2020 ²⁰ Publicado	In vitro	Remdesivir vs Cloroquina (CQ)	Remdesivir y cloroquina son altamente efectivos en el control de la infección por SARS-CoV-2 in vitro. CQ funciona tanto al ingreso como en las etapas posteriores al ingreso del virus en las células Vero E6
Yao et al 2020 ²¹ Aceptado para publicación y revisado por pares	In vitro	Hidroxicloroquina (HCQ) versus Cloroquina	HCQ es más potente que CQ para inhibir el SARS-CoV-2 in vitro. Según los resultados de modelos farmacocinéticos donde se simuló concentraciones de HCQ en fluido pulmonar, se recomienda una dosis de carga de 400 mg dos veces al día de sulfato de HCQ vía oral, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg dos veces al día durante 4 días.
Liu et al 2020 ²² Publicado	In vitro	Hidroxicloroquina versus cloroquina	HCQ inhibió eficazmente la infección in vitro por SARS-CoV-2. La actividad anti-SARS-CoV-2 de HCQ parece ser menos potente en comparación con CQ. HCQ inhibió efectivamente la entrada del virus, así como las etapas posteriores al ingreso de SARS-CoV-2. Esto también fue observado con CQ. CQ como HCQ bloquearon el transporte de SARS-CoV-2 de Endosomas a ensolisomas.
Andreani et al 2020 ²³ No publicado ni certificado por revisión por pares.	In vitro	Hidroxicloroquina más azitromicina	Efecto sinérgico in vitro: Inhibición de la replicación viral sólo observada con la combinación de HCQ y azitromicina a concentraciones compatibles con las obtenidas en el pulmón humano.

4.6. Ensayos clínicos en curso para profilaxis de COVID-19 con Hidroxicloroquina

Se encontraron 10 registros de ensayos clínicos y uno de un estudio observacional. Las dosis administradas de hidroxicloroquina varían con dosis inicial de 800, 400, 300 o 200 mg, seguida en la mayoría de estudios, por dosis de mantenimiento que oscila entre una duración de 4 días hasta 6 meses. La hidroxicloroquina es comparada con placebo en la mayoría de los casos. En algunos ensayos otros brazos de comparación incluyen tratamiento antiviral.

La mayoría de estos ensayos está realizándose en los Estados Unidos y España. Otros países son Francia, Corea, México y Turquía. El mayor número de enrolados es de 55000 pacientes en un estudio realizado en 3 países (Estados Unidos, Australia y Canadá). El ensayo clínico con fecha más pronta a finalizar (junio del 2020) se está realizando en España, en 3040 participantes.

Las características de los ensayos clínicos en curso para Hidroxicloroquina como profilaxis se encuentran disponibles en el Anexo 3.

4.7. Documento técnico de India respecto a la profilaxis con Hidroxicloroquina

De la revisión de las referencias bibliográficas de los artículos inicialmente seleccionados mediante título y resumen, se identificó un documento de India del 21 de marzo de 2020, elaborado por el Grupo de Trabajo Nacional para el COVID-19 (National Task Force for COVID-19), que incluye al Consejo Indio de Investigación Médica (The Indian Council of Medical Research, ICMR) donde se señalan las siguientes recomendaciones para el uso de hidroxicloroquina como profilaxis para la infección por SARS-CoV-2⁴:

- Población objetivo y dosis:
 - Trabajadores de salud asintomáticos involucrados en la atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19: 400 mg 2 veces/día en el día 1, seguido de 400 mg 1 vez/semana durante las siguientes 7 semanas; ingerido con las comidas
 - Contactos domiciliarios asintomáticos de casos confirmados por laboratorio: 400 mg 2 veces/día en el día 1, seguido de 400 mg 1 vez/semana durante las siguientes 3 semanas; ingerido con las comidas
 - Contraindicaciones: Menores de 15 años, Retinopatía, hipersensibilidad conocida a hidroxicloroquina o cualquier compuesto de 4-aminoquinolina

El documento antes señalado no cita a ningún estudio que permita identificar que evidencia fue considerada para dicha recomendación. Únicamente se señala: *“se probó que la hidroxicloroquina es efectiva contra el coronavirus en estudios de laboratorio y estudios en vivo y su uso se deriva de la evidencia disponible de sus beneficios como tratamiento y está respaldado por datos preclínicos”*.

V. CONCLUSIONES

- Hasta la fecha de búsqueda (04 de abril 2020) no se identificó ningún estudio que reporte resultados del uso de Cloroquina o Hidroxicloroquina como profilaxis para COVID-19. Existen a la fecha 10 ensayos clínicos en curso donde se evaluará el rol de Hidroxicloroquina como profilaxis pre o post-exposición. El ensayo clínico más próximo a finalizar (Junio 2020) se viene realizando en España y evalúa una estrategia conjunta de Tratamiento antiviral a infectados y profilaxis a sus contactos.
- La administración de cloroquina no previno la infección por influenza según lo reportado en un ensayo clínico.
- Se identificaron 06 estudios para Hidroxicloroquina como tratamiento para COVID-19. La población incluida corresponde en su mayoría a casos de neumonía no severa o infección respiratoria alta. Tres de estos estudios son ensayos clínicos de tamaño muestral pequeño y los tres estudios restantes son series de casos. Tres artículos son manuscritos aún no publicados ni certificados por revisión por pares.
- La dosis y duración de hidroxicloroquina como tratamiento para COVID-19 fue distinta entre los ensayos clínicos, donde se comparó su administración versus no hacerlo. En uno de dos ensayos clínicos se encontró diferencias significativas respecto a desenlaces virológicos a favor de hidroxicloroquina. No se identificaron diferencias importantes respecto a tiempo para la remisión de la fiebre o la tos (dos ensayos) y hubo divergencias entre dos estudios respecto a cambios radiológicos.
- Una serie de casos no publicada de 84 pacientes que utilizaron Hidroxicloroquina más azitromicina como tratamiento, reportó la prolongación del intervalo QTc > 500ms en el 11% de los pacientes y el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue predictor para la prolongación severa. Otras dos series de casos con distinta población entre ambas, reportan resultados divergentes en relación a desenlaces virológicos. En una serie de 80 casos se informó resultados clínicos favorables de los pacientes tratados con hidroxicloroquina (requerimiento de oxígeno, ingreso a UCI, alta hospitalaria)

- No se encontró diferencias significativas para desenlaces virológicos ni cambios radiológicos cuando se comparó Cloroquina versus Lopinavir/ritonavir como tratamiento para COVID-19. Sin embargo, la proporción de pacientes dada de alta al día 14 de seguimiento fue mayor para Cloroquina. El grupo control pudo incluir a una mayor proporción de pacientes con factores de riesgo para severidad. La información procede de un manuscrito de ensayo clínico aún no publicado ni certificado por revisión por pares.
- 04 estudios in vitro, tres de ellos publicados o aceptados para publicación, describen la capacidad antiviral de hidroxiclороquina y cloroquina frente a SARS-CoV-2, señalando que esta acción se daría tanto al ingreso del virus a las células como en las etapas posteriores al ingreso. El efecto sinérgico de hidroxiclороquina y azitromicina fue observado en uno de los estudios. Son necesarios ensayos clínicos adecuados para confirmar estos hallazgos.
- El Grupo de Trabajo Nacional para el COVID-19 (National Task Force for COVID-19) de India recomienda el uso de Hidroxiclороquina como profilaxis en personal de salud y contactos. No se precisa cuál fue la evidencia revisada para emitir esta recomendación.
- A la fecha del presente estudio (4 abril), no se cuenta con evidencia disponible respecto a la efectividad y seguridad de Hidroxiclороquina o Cloroquina como profilaxis para COVID-19 y la evidencia actual para su uso como tratamiento presenta limitaciones considerables.
- Esta revisión representa además una actualización a la información brindada sobre Hidroxiclороquina como tratamiento para COVID-19, incluida en la Revisión rápida *“Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)”* elaborada por la Unidad de análisis y generación de evidencias en salud pública del INS

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

FH formuló la estrategia de búsqueda y realizó la evaluación de riesgo de sesgo y calidad de la evidencia, FH y EG realizaron la selección de los estudios, extracción de datos y redactaron la versión inicial de la revisión. PC revisó la versión preliminar. FH, EG y PC aprobaron la versión final del documento.

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 rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. el 15 de febrero de 2020;395(10223):497–506.
2. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. el 28 de febrero de 2020;
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. el 13 de marzo de 2020;101623.
4. National Task Force for COVID-19. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 Infection [Internet]. 2020 [citado el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.mohfw.gov.in/>
5. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. ALERTA DIGEMID N° 10 - 2020 RECOMENDACIONES SOBRE LA SEGURIDAD DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA [Internet]. 2020. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2020/ALERTA_10-20.pdf
6. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. el 20 de marzo de 2020;
7. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2011;11(9):677–83.
8. 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 12 de abril de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 12 de abril de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
10. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines:

9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* diciembre de 2011;64(12):1311–6.
12. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro
13. 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.
14. 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 31 de marzo de 2020;2020.03.22.20040758.
15. CHEN Jun LD, CHEN Jun LD. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ Med Sci.* el 6 de marzo de 2020;49(1):0–0.
16. Gautret P et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. marzo de 2020 [citado el 4 de abril de 2020]; Disponible en: <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/921>
17. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine Mal Infect* [Internet]. el 30 de marzo de 2020 [citado el 4 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858>
18. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhaiya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv.* el 3 de abril de 2020;2020.04.02.20047050.
19. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* el 1 de abril de 2020;
20. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71.
21. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. 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). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* el 9 de marzo de 2020;
22. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16.
23. Andreatina J et al. In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. marzo de 2020 [citado el 4 de abril de 2020]; Disponible en: <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/923>

X. ANEXOS

ANEXO 1. Estrategias de búsqueda

Medline/Pubmed, fecha de búsqueda hasta el 04 de abril de 2020

Nro	Términos	Resultados
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") OR "Influenza A virus"[Mesh]) OR (((influenza OR flu))))))	139526
2	(((((Hydroxychloroquine[Mesh]) OR Chloroquine[Mesh]) OR ((antimalari*[Title/Abstract] OR "anti-malarial"[Title/Abstract] OR "anti-malarials"[Title/Abstract] OR "anti-malaria"[Title/Abstract]))) OR ((hydroxychloroquine*[Title/Abstract] OR HCQ[Title/Abstract] OR Plaquenil[Title/Abstract]))) OR ((chloroquine*[Title/Abstract] OR CQ[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract])))	43834
3	#1 AND #2	220

Cochrane Library, , fecha de búsqueda hasta el 04 de abril de 2020

Estrategia		
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	38
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	11
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	47
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	12
#7	coronavir*	159
#8	coronavirus*	1
#9	"corona virus"	13
#10	"virus corona"	0
#11	"corono virus"	3
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	6
#14	"COVID-19"	39
#15	covid19* 3	
#16	"covid 19"	39
#17	"2019-nCoV"	1
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	6
#22	ncov*	26
#23	"sars-cov-2"	0
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	62
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	60
#26	"SARS-CoV"	2
#27	"SARS Cov"	2
#28	"sars-coronavirus"	13

#29	"severe acute respiratory syndrome"	96
#30	hcov	5
#31	"mers-cov"	0
#32	"mers cov"	0
#33	"middle east respiratory syndrome"	16
#34	"middle-east respiratory syndrome"	16
#35	MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees	2606
#36	(influenza OR flu)	9751
#37	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #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 OR #35 OR #36	9978
#38	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	302
#39	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees	976
#40	(hydroxychloroquine* OR HCQ OR Plaquenil)	1056
#41	(chloroquine* OR CQ OR Aralen)	2184
#42	(antimalari* OR "anti-malarial" OR "anti-malarials" OR "anti-malaria")	2828
#43	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	5189
#44	#37 AND #43 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials	66

Google Scholar

Términos
("COVID-19" OR coronavirus) AND (Chloroquine OR Hydroxychloroquine) Intervalo específico: 2020 Primeros 100 resultados, 6 artículos identificados

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS (<https://bit.ly/2JVcvul>)

Términos	Ítems
hydroxychloroquine Chloroquine	35

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS (<https://bit.ly/3aTj8Ju>)

Términos	Ítems
(Hydroxychloroquine OR Chloroquine)	10

medRxiv

Límite de fecha de búsqueda: 01 de enero 2020 al 03 de abril 2020

Términos	Ítems
(Hydroxychloroquine OR Chloroquine)	45

ANEXO 2. Descripción de los estudios identificados y sus limitaciones

HIDROXICLOROQUINA COMO TRATAMIENTO

1. **Gautret *et al.* (2020) : Estudio publicado.**

Ensayo clínico, abierto, no aleatorio, realizado en Francia, para evaluar el efecto del sulfato de hidroxiclороquina (200 mg VO, tres veces al día durante diez días) sobre la carga viral en pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV-2, asintomáticos, con infección respiratoria alta (rinitis, faringitis o fiebre y mialgia) o con infección respiratoria baja (bronquitis o neumonía). Para el análisis, se incluyó como grupo control a aquellos participantes que no recibieron hidroxiclороquina, porque: a) rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión (aplicable sólo en el centro de estudio de Marsella) y b) Eran tratados en los centros de Niza, Aviñón y Brianzón. Las co-intervenciones incluyeron la administración de tratamiento sintomático (no especificado) y la adición de Azitromicina, dependiendo de la presentación clínica, como medida para prevenir la superinfección bacteriana (500 mg en el día 1 seguido de 250 mg/día durante los siguientes cuatro días y con control diario con electrocardiograma). El desenlace principal correspondió a la proporción de pacientes con ARN viral indetectable al día 6 posterior a la inclusión en el estudio, en muestras de hisopado nasofaríngeo. Sin embargo, el cálculo del tamaño muestral fue estimado para otro punto temporal (día 7). Otros desenlaces considerados fueron la proporción de pacientes con carga viral indetectable durante el periodo de estudio, el 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.

Principales hallazgos

Se enroló a 42 participantes, 26 recibieron hidroxiclороquina y 16 pacientes fueron considerados como grupo control. El grupo de intervención tuvo una pérdida de 06 pacientes (23,1%) durante el seguimiento; en consecuencia, los resultados, incluyendo las características basales, son reportados sólo para los 36 pacientes que completaron el seguimiento. En total, 6 pacientes eran asintomáticos (16,7%), 22 tenían infección respiratoria alta (61,1%) y 8 cursaban con infección respiratoria baja (22,2%). No hay información respecto a la severidad en este último grupo. Se identificaron diferencias entre ambos grupos (Hidroxiclороquina versus control) en las características demográficas y clínicas basales como la edad (promedio \pm desviación estándar, $51,2 \pm 18,7$ versus $37,3 \pm 24,0$) y el espectro clínico (Asintomáticos: 10% vs 25%; Infección respiratoria baja: 30% vs 12,5%). Los grupos fueron similares en cuanto al tiempo desde el inicio de síntomas y la inclusión en el estudio ($4,1 \pm 2,6$ días vs $3,9 \pm 2,8$ días) y el género masculino (45,0% vs 37,5%). Únicamente 6 pacientes del grupo hidroxiclороquina recibieron azitromicina (23,1%)

Respecto al desenlace principal, la proporción de pacientes con carga viral indetectable al día 6 fue mayor en el grupo hidroxiclороquina (70% vs 12,5%; RR (calculado en base a los datos) de 5,6 IC 95% 1,48–21,13. No hay información respecto a la carga viral inicial en ambos grupos, y tampoco fue considerada como covariable para el análisis. Esta diferencia, a favor del grupo cloroquina, se mantuvo cuando el desenlace fue medido en otros puntos temporales (día 3, 4 y 5). El estudio también señala que los 6 pacientes tratados con la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina tuvieron carga viral indetectable al día 6 (100%) en comparación con los pacientes tratados solo con hidroxiclороquina (57%) y los del grupo control (12,5%). Aunque se menciona que el efecto de la intervención fue

significativamente mayor en los pacientes con síntomas en comparación con pacientes asintomáticos, los datos no fueron mostrados.

Los resultados reportados deben ser valorados con precaución dada las serias limitaciones del estudio como la ausencia de aleatorización, potencia estadística insuficiente, falta de ajuste por covariables, reducido tiempo de seguimiento y pérdida del 23,1% en el grupo de intervención (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). No se tiene información sobre desenlaces de seguridad ni desenlaces clínicos.

Riesgo de sesgo del ensayo clínico no randomizado mediante la Herramienta ROBINS-I9

Gautret et al (2020)¹³		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	La severidad al ingreso así como la edad son factores pronóstico con un potencial efecto confusor sobre el desenlace y que además pudo influenciar la asignación del tratamiento o co- intervenciones. La edad no fue similar entre los dos grupos y los participantes tenían desde cuadros asintomáticos hasta neumonía. Asimismo, no se midió la carga viral al ingreso.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Se incluyó como grupo control a aquellos participantes que no recibieron hidroxiclороquina, porque: a) rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión (aplicable sólo en el centro de estudio de Marsella) y b) Eran tratados en los centros de Niza, Aviñón y Brianzón. Lo anterior implica un riesgo de sesgo importante, dada las potenciales diferencias en el manejo de los pacientes y las condiciones entre los centros. No todos los pacientes que pudieron ser elegibles fueron incluidos	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. Resto de co-intervenciones o manejo no ha sido especificado.	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	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		Serio

2. Chen et al (2020) ¹⁴: Reporte preliminar no certificado por una revisión por pares, distribuido en forma de pre-impresión (manuscritos completos, pero no publicados).

Se trata de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, realizado en China para evaluar para evaluar la eficacia de sulfato de hidroxiclороquina (200 mg VO 2v/d por 5d) versus no administrarla, en el tratamiento de adultos hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y neumonía, con $SO_2 > 93\%$ o $PO_2/FIO_2 > 300$. Se excluyeron los casos severos y críticos. Las co-intervenciones incluyeron: oxigenoterapia, antivirales no especificados, antibióticos e inmunoglobulina con o sin corticoides. Si bien se indica el método de generación de la secuencia aleatoria, no se describe el mecanismo para ocultar dicha secuencia de asignación. Los desenlaces evaluados fueron: Tiempo hasta la recuperación clínica definido como el retorno a la temperatura normal y mejoría de la tos mantenido por 72 horas (se evaluó de acuerdo al promedio de las mediciones 3v/d diariamente) y cambios radiológicos al sexto día que se catalogaron como mejoría, exacerbación y sin cambios en función al grado de absorción de la neumonía (Mejoría significativa si la absorción era $>50\%$ y moderada si ésta era $<50\%$).

Principales hallazgos

62 pacientes fueron enrolados, 31 en cada grupo. La frecuencia de fiebre y tos al inicio fue diferente entre ambos grupos HCQ vs control (fiebre: 22 pacientes vs 17 pacientes; tos: 22 vs 15). No se identificó diferencias respecto a edad o sexo entre ambos grupos.

El tiempo promedio hasta el retorno a la temperatura normal en el grupo HCQ fue de $2,2 \pm 0,4$ días versus $3,2 \pm 1,3$ días. El tiempo promedio hasta la remisión de la tos fue de $3,1 \pm 1,5$ días en el grupo HCQ vs $2,0 \pm 0,2$ días en el control.

Respecto al cambio radiológico al día 6, el 80,6% de pacientes que recibieron HCQ tuvieron mejoría en comparación a 54,8% del grupo control. Una mayor proporción de exacerbación de la neumonía o no cambios radiológicos fue vista en el grupo control vs grupo HCQ (29,0% vs 6,5% y 16,1% vs 12,9% respectivamente). 4 pacientes del grupo control tuvieron progresión a enfermedad severa versus ninguno del grupo HCQ. 2 pacientes del grupo HCQ presentaron eventos adversos leves: rash y cefalea

El estudio presenta varias limitaciones que disminuyen la confianza en sus resultados: 1) No hubo cegamiento en los evaluadores de los desenlaces, y su medición pudo estar sesgada debido al conocimiento del tratamiento recibido, considerando además la subjetividad en la medición; 2) No se describe de forma suficiente los parámetros para la medición del porcentaje de absorción de la neumonía en las tomografías de tórax ni por quién fue evaluado; 3) Los resultados para los desenlaces clínicos debieron ser reportados como medianas de tiempo hasta el evento en lugar de tiempos promedios, 4) El tiempo de observación es corto (5 y 6 días) : 5) Escaso tamaño muestral y ausencia de cálculo previo

de tamaño muestral, 6) Se ha señalado la administración de co-intervenciones incluyendo antivirales no especificados, corticoides e inmunoglobulina y no se reporta si existió diferencias entre los grupos. Estas co-intervenciones pueden haber influenciado en los resultados, más allá del posible efecto de hidroxicloroquina.

Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane⁸.

Chen Z et al (2020)¹⁴		
Dominio	Valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	Asignación aleatoria, lista generada por computadora	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No hay información al respecto	Riesgo Poco claro
Cegamiento de los participantes y del personal	Se señala que ni los investigadores ni los pacientes estaban al tanto de la asignación, sin embargo no se especifica las medidas utilizadas para garantizar el cegamiento. No se describe el uso de placebo	Riesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No hay información disponible	Riesgo poco claro
Manejo de los datos de resultado incompletos	El estudio señala que el seguimiento se completó para todos los enrolados	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	Según lo registrado en The Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), ChiCTR2000029559, se consideró un desenlace virológico (tiempo hasta la negativización) el cual no ha sido reportado. Según el registro chino, el EC continúa en curso	Alto riesgo
Otros sesgos	La información disponible en el Registro de EC de China difiere de lo señalado en el manuscrito. El registro del protocolo del EC señalaba 03 grupos de comparación (dos dosis de HCQ y un grupo placebo), tamaño muestral de 100 por grupo. No se estableció cálculo de tamaño muestral	Alto riesgo

3. **Chen et al (2020)¹⁵: Estudio publicado, texto completo en idioma chino.**

Ensayo clínico abierto, aleatorizado realizado en China en 30 adultos hospitalizados donde se comparó Hidroxicloroquina 400 mg/d por 5 días (n=15) versus tratamiento estándar (n=15).

Principales hallazgos

Después de 7 días de tratamiento, el 86,7% (13/15) del grupo hidroxicloroquina fueron negativos para ARN viral versus 93.3% (14/15) en el grupo control (p>0,05). A los 14 días el 100% de pacientes fueron negativos. La mediana del tiempo desde la hospitalización

hasta obtener una carga viral negativa fue de 4 días (RIC 1-9) en el grupo hidroxiclороquina vs 2 días (RIC 1-4) en el grupo de tratamiento estándar ($p > 0,05$). Respecto a la progresión radiológica, 33% (5/15) presentó mejoría luego de 3 días versus 46,7% (7/15) en el grupo hidroxiclороquina. La mejoría fue alcanzada por el 100% de los enrolados luego de 14 días de seguimiento. No se produjo ninguna muerte durante el seguimiento de 14 días. Cuatro eventos ocurrieron en el grupo hidroxiclороquina (diarrea, deterioro y suspensión del tratamiento, elevación transitoria de aspartato aminotransferasa) versus 3 eventos en el control (aumento de creatinina sérica, anemia y elevación transitoria de aspartato aminotransferasa)

No se dispone de información respecto al mecanismo de generación de la secuencia aleatoria y su ocultamiento. La falta de cegamiento genera potencial sesgo de realización y sesgo de detección. El tamaño muestral es escaso y el periodo de seguimiento es corto.

Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane⁸.

Chen J et al (2020)¹⁵		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	Se indica que el estudio es randomizado. Sin embargo no se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria	Riesgo poco claro
Ocultación de la asignación	Se indica que el estudio es randomizado. Sin embargo el mecanismo de generación de la secuencia aleatoria y su ocultamiento no es señalado	Riesgo poco claro
Cegamiento de los participantes y del personal	Estudio abierto. Considerando la forma de medición de los desenlaces clínicos, existe un alto riesgo de que la atención de los pacientes (co-intervenciones) se hayan visto influenciadas por el conocimiento del tratamiento recibido	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Estudio abierto. Considerando la forma de medición de los desenlaces clínicos, existe un alto riesgo de que la medición de los desenlaces se hayan visto influenciadas por el conocimiento del tratamiento recibido. Los parámetros para la evaluación de los cambios radiológicos no han sido señalados	Alto riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	Los resultados fueron reportados para todos los pacientes enrolados. El tiempo de seguimiento fue de 14 días.	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	Los desenlaces considerados fueron reportados	Bajo riesgo
Otros sesgos	Los grupos recibieron co-intervenciones: medicamentos que están también siendo evaluados como opciones terapéuticas frente a COVID-19	Alto riesgo

4. **Gautret et al (2020)¹⁶: Manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares**, versión 1 disponible desde el 27 de marzo de 2020 en la web institucional del Institute Méditerranée Infection <https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/> Serie de 80 casos en Francia, de pacientes hospitalizados por COVID-19 tratados con Hidroxicloroquina y azitromicina. Seis pacientes que participaron en el ensayo clínico previamente descrito por Gautret et al, fueron incluidos en esta serie de casos. Los pacientes (con infección respiratoria alta o baja) y sin contraindicaciones recibieron sulfato de Hidroxicloroquina, 200mg 3 veces/día por 10 días VO más azitromicina 500 mg en el día 1, seguido de 250mg/día por los siguientes 4 días. Se efectuó control electrocardiográfico previo y durante el tratamiento. Los pacientes con puntaje ≥ 5 en la escala NEWS recibieron además Ceftriaxona. Sólo se incluyó en el análisis a aquellos que recibieron tratamiento por lo menos 3 días y completaron seguimiento por lo menos 6 días.

Principales hallazgos

La mediana de edad fue 52,5 años (rango 18 a 88), 57.5% padecía de una comorbilidad considerada factor de riesgo para severidad de COVID-19, el tiempo promedio desde inicio de síntomas hasta hospitalización fue de $4.8 \pm 5,6$ días (rango de 1 a 17días); 53.8% presentaba infección respiratoria baja (neumonía) y 41.2% infección respiratoria alta y 4 pacientes fueron portadores asintomáticos (5%). El 92% presentaba un puntaje bajo (≤ 4) en la escala NEWS.

15% de los pacientes requirieron oxigenoterapia, 3 (3,8%) fueron transferidos a UCI, 1 paciente falleció y 65 fueron dados de alta durante el periodo de estudio, con un tiempo promedio hasta el alta de $4,1 \pm 2.2$ días y con duración de la hospitalización de 4.6 ± 2.1 días.

El 83% de los pacientes fue negativos para ARN viral al día 7 y 93% al día 8. El número de pacientes presumiblemente contagiosos llegó a cero en el día 12. Los cultivos virales de las muestras respiratorias fueron negativos en el 97,5% de los pacientes en el día 5. Después de 5 días de tratamiento, solo 2 pacientes fueron contagiosos. El día 8 posterior al tratamiento, solo uno de estos dos pacientes era contagioso y dejó de serlo al día 9. La proporción de cultivo negativo disminuyó significativamente en el tiempo.

2 pacientes tuvieron náuseas, 4 presentaron diarrea y 1 reportó visión borrosa.

Las limitaciones derivan del tipo de diseño del estudio.

5. **Molina et al (2020)¹⁷: Artículo in press, aceptado y revisado por pares**. Serie de 11 casos en Francia, de pacientes hospitalizados que recibieron Hidroxicloroquina 200mg 3 veces/día por 10 días y azitromicina 500 mg en el día 1, seguido de 250mg/día por los siguientes 4 días. La edad promedio fue de 58.7 años (rango 20 a 77), 7 de ellos fueron varones, 8 con comorbilidades asociados a peor pronóstico para COVID-19. Al inicio del tratamiento 10/11 presentaba fiebre y recibían oxigenoterapia. Al quinto día, un paciente falleció, 2 fueron a UCI y 01 paciente discontinuó el tratamiento luego de 4 días debido a prolongación del intervalo QT. Respecto a la medición cualitativa de ARN viral, 8/10 pacientes (80%, IC 95% 49-94) permanecieron positivos al quinto o sexto día después del inicio de tratamiento. 01 paciente discontinuó el tratamiento luego de 4 días debido a prolongación del intervalo QT. Las limitaciones derivan del tipo de diseño del estudio.
6. **Chorin et al (2020)¹⁸: Manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares**. Serie de casos retrospectiva de 84 pacientes tratados con Hidroxicloroquina y Azitromicina en Estados Unidos. La edad promedio fue de 63 ± 15 años, 74% varones, peso promedio de

86 ± 23 Kg, 65% con HTA, 20% diabéticos, 11% con enfermedad coronaria, 8% con EPOC, 7% con enfermedad renal crónica, creatinina promedio de 1.4 ± 1.4 mg%

El tiempo promedio del seguimiento con electrocardiograma (ECG) fue de 4,3 ± 1,7 días.

El intervalo QTc se prolongó desde un basal de 435 ± 24 ms hasta un valor máximo de 463 ± 32 ms (p <0.001) que ocurrió a los 3.6 ± 1.6 días del tratamiento. 11% de los pacientes presentaron QTc > 500ms. En 30% de los pacientes, el QTc aumentó en más de 40 ms.

En el análisis multivariado, el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un predictor significativo de prolongación severa del QTc. Se encontró que el QTc basal no predijo la prolongación severa de QTc (QTc >500). No se reportó ningún evento de Torsades de pointes.

Las limitaciones derivan del tipo de diseño del estudio.

CLOROQUINA VERSUS LOPINAVIR/RITONAVIR COMO TRATAMIENTO

1. **Huang et al (2020)¹⁹: Manuscrito aceptado pero no corregido** de un ensayo clínico abierto y no aleatorio, realizado en China, para evaluar eficacia y seguridad de Cloroquina (500mg 2v/d por 10 días) frente a Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (400/100 mg 2 veces/d por 10 días) en adultos hospitalizados por COVID-19. El desenlace principal fue el tiempo hasta la negativización y la proporción de pacientes con resultado negativo del PCR para SARS-CoV-2 al día 10 y 14. Los desenlaces secundarios incluyeron: proporción de pacientes dados de alta al día 14, recuperación clínica al día 10 (evaluado en base a temperatura corporal, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, tos), mejoría de la tomografía de tórax al día 10 y 14 (exudación o consolidación de la lesión absorbida; reducción gradual del área de la lesión, puede haber fibrosis lineal residual) y frecuencia de eventos adversos.

Principales hallazgos

Se incluyeron 22 pacientes, 10 fueron tratados con cloroquina (3 casos severos y 7 casos moderados) y 12 recibieron LPV/r (5 severos, 7 moderados). Se identificó diferencias entre grupo cloroquina vs control en las características basales como edad (41.5 (33.8-50.0) versus 53.0 (41.8-63.5)), porcentaje de varones (30% vs 50%), casos severos (30% vs 41,67%), tiempo de enfermedad (2.50 (2.00-3.75) versus 6.50 (4.75-8.50)), proporción con >= 2 lóbulos afectados (60% vs 91.7%), compromiso bilateral (60% vs 91.7%). Asimismo, la mediana del nivel de proteína C reactiva y dímero D fueron mayores en el grupo LPV/r en comparación al grupo cloroquina (PCR: 4.07, RIC 1.46-14.93 mg/L versus 6.95, 3.63-20.05 mg/L y Dímero D: 91.50, 60.00-132.25 versus 109.00, 82.50-115.00)

Al día 14, 10/10 (100%) pacientes del grupo Cloroquina fueron negativos para ARN viral en comparación a 11/12 (91,7%) del grupo LPV/r. Al día 10: 90% vs 75% y al día 7: 70% vs 58.33%. En ningún punto temporal se alcanza significancia estadística. Respecto a la mejoría vista por tomografía, al día 14, el grupo cloroquina alcanza el 100% vs 75% del grupo control (RR calculado 1.33 IC 95% 0.96–1.85). Tampoco se alcanza significancia estadística al medirse en el día 10. La proporción de pacientes dados de alta al día 14 fue mayor en el grupo cloroquina (100% vs 50%, RRc 2,0 IC 95% 1.14 –3.52). La recuperación clínica también favoreció a cloroquina pero no fue significativo (80% vs 58.33%, RRc 1.37 IC 95% 0.78–2.42). El número de eventos adversos entre los grupos fue similar (9 eventos vs 10 eventos), principalmente gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal, náuseas y diarrea. 04 pacientes del grupo LPV/r presentaron eventos adversos neurológicos (mareos,

dolor de cabeza, psicosis) , 1 paciente del grupo cloroquina presentó rash. La información ha sido tomada del material suplementario, existe discordancia con el manuscrito en cuanto al reporte del RR para mejoría de la tomografía al día 14.

El estudio presenta varias limitaciones que disminuyen la confianza en sus resultados: 1) Falta de aleatorización, con riesgo de sesgo de selección. Existen además diferencias importantes en las características basales entre los grupos que impresionan mayor severidad en el grupo LPV/r, 2) No hubo cegamiento en los evaluadores de los desenlaces, y su medición pudo estar sesgada debido al conocimiento del tratamiento recibido, considerando además la subjetividad en la medición, 3) No se describe de forma suficiente los parámetros para la medición del porcentaje de absorción de la lesión o reducción gradual en las tomografías de tórax ni por quién fue evaluado; 4) No se reportaron los desenlaces clínicos como tiempo hasta el evento, 5) Escaso tamaño muestral y ausencia de cálculo previo de tamaño muestral lo cual limita al estudio para efectuar una prueba de hipótesis estadística, 6) no hay ajuste por co-variables. Adicionalmente considerar que se trata de un manuscrito aceptado pero no corregido.

Riesgo de sesgo del ensayo clínico no randomizado mediante la Herramienta ROBINS-I⁹

Huang et al (2020)¹⁹		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	Se identificó diferencias entre grupo cloroquina vs control en las características basales como edad, porcentaje de varones, casos severos, tiempo de enfermedad, proporción con ≥ 2 lóbulos afectados, compromiso pulmonar bilateral, mediana del nivel de proteína C reactiva y dímero D. Estos factores fueron mayores en el grupo LPV/r en comparación al grupo cloroquina. Estas diferencias reflejan un desbalance entre los grupos que pudo afectar los desenlaces y la asignación a la intervención o control. El análisis de los desenlaces no fue ajustado por co-variables.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Los criterios para designar a un paciente al grupo de intervención o al grupo de comparación no han sido especificados.	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No hay información respecto a desviaciones, ni co-intervenciones.	Sin información
Sesgo por datos incompletos	No se reportan exclusiones	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No hubo cegamiento en los evaluadores de los desenlaces, y su medición pudo estar sesgada debido al conocimiento del tratamiento recibido, considerando además la subjetividad en la medición. No se describe de forma suficiente los parámetros para la medición del porcentaje de absorción de la lesión o reducción gradual en las tomografías de tórax ni por quién fue evaluado	Serio

Sesgo en la selección/reporte del resultado	El registro del protocolo incluía la medición de mortalidad a los 30 días, la cual no ha sido reportada. El desenlace tiempo hasta la negativización no ha sido reportado. Sólo se informa el tiempo en que el primer paciente en cada grupo logra la negativización.	Serio
Sesgo global		Serio

ANEXO 3. Ensayos clínicos en curso para hidroxiclороquina como profilaxis de COVID-19

Código	Sponsor	Descripción de la Intervención	Comparador	Población	Diseño/ fase	N	Desenlaces	Países	Término
NCT04328285 COVIDAXIS	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Institut Pasteur	Grupo 1.1: HCQ 400 mg, 2 tabletas dos veces al día en el día 1 y luego 200 mg, 1 tableta una vez al día • Grupo 2.1: LPV / r 400/100 mg, 2 tabletas dos veces al día Tratamiento por 2 meses	• Grupo 1.2: Placebo de HCQ, 2 tabletas dos veces al día en el día 1 y luego 1 tableta una vez al día). • Grupo 2.2: Placebo de LPV/r, 2 tabletas dos veces al día.	>= 18 años Trabajadores de salud expuestos	EC aleatorizado, cegamiento triple.	1200	Incidencia de casos sintomáticos o asintomáticos (Seguimiento de 2.5 meses) Eventos adversos, Tasas de suspensión del medicamento en investigación e Adherencia al tratamiento, Incidencia de casos sintomáticos de infección por SARS-CoV-2, Incidencia de casos asintomáticos de infección por SARS-CoV-2 , Incidencia de casos graves de infección por SARS-CoV-2.	Francia	Noviembre 30, 2020
NCT04304053 HCQ4COV19	Fundacio Lluita Contra la SIDA	Intervención conjunta: tratamiento de infectados y profilaxis de contactos Tratamiento: Darunavir 800 mg / cobicistat 150 mg comprimidos (oral, 1 comprimido cada 24 h, tomar durante 7 días) más hidroxiclороquina (comprimidos de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg el día 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Profilaxis: Se ofrecerá a los contactos un régimen profiláctico de hidroxiclороquina (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg el día 2,3,4.	Medidas estándar de salud pública	>= 18 años Infectados y sus contactos	EC aleatorio, de etiqueta abierta	3040	Incidencia de casos secundarios de COVID-19 (seguimiento de 14 días) Aclaramiento viral a los 3 días Mortalidad a las 2 semanas Proporción de participantes que abandonan el estudio Proporción de participantes que muestran incumplimiento con el fármaco del estudio.	España	Junio 15, 2020
NCT04333225	Baylor Research Institute	Hidroxiclороquina oral 400 mg dos veces al día (dos tabletas de 200 mg dos veces al día) el día 1 seguido de	No intervención (aquellos que no desean recibir HCQ)	18 años a 75 años	EC no aleatorio, de etiqueta abierta	360	Tasa de conversión positiva a COVID-19 Tiempo hasta el primer evento clínico	Texas USA	Julio 30, 2020

		dos tabletas de 200 mg una vez por semana durante un total de 7 semanas.		Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición					
NCT04331834 PrEP_COVID	Barcelona Institute for Global Health	Profilaxis pre-exposición 400 mg de hidroxycloroquina diariamente durante los primeros 4 días, seguidos de 400 mg semanales durante 6 meses.	Placebo 400 mg diarios durante los primeros 4 días, seguidos de 400 mg semanales durante 6 meses.	>= 18 años Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición (con PCR y serología negativo al inicio)	EC aleatorio, con cegamiento cuádruple.	440	Seguimiento de 6 meses Casos confirmados de COVID-19 Seroconversión por SARS-CoV-2 Ocurrencia de cualquier evento adverso relacionado Incidencia de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19	Barcelona, España	Octubre 30, 2020
NCT04318444	Columbia University	Profilaxis post-exposición Hidroxycloroquina: dos tabletas (400 mg) dos veces al día en el día 1, luego una tableta (200mg) dos veces al día durante los días 2 a 5.	Placebo: dos tabletas (400 mg) dos veces al día el día 1; luego una tableta (200mg) dos veces al día durante los días 2 a 5.	>= 18 años Contacto domiciliario de caso índice	EC aleatorio, con cegamiento cuádruple.	1600	Número de participantes con COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio. Seguimiento por 14 días	Nueva York, USA	Marzo 2022
NCT04318015 PHYDRA	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico	Hidroxycloroquina 200 mg por día durante 60 días.	Placebo: 1 tableta por día durante 60 días	>= 18 años Trabajadores de salud expuestos Estratificación en alto y bajo riesgo de exposición	EC aleatorio, con cegamiento cuádruple.	400	Tasa de infección sintomática por COVID-19 (seguimiento 60 días) Tasa de infección sintomática por otra etiología viral Días de ausentismo laboral, Tasa de ausentismo laboral, Tasa de enfermedad respiratoria grave por COVID-19	México	Marzo 31, 2021
NCT04330144 HOPE Trial	Gangnam Severance Hospital	Profilaxis post-exposición Día 1: hidroxycloroquina 800 mg qd VO Días 2-5: hidroxycloroquina 400 mg qd VO	Sin tratamiento. Estrecha vigilancia y cuarentena.	>= 18 años, Contactos sintomáticos o asintomáticos de caso confirmado (incluye personal de salud, ambiente laboral u otros entornos)	EC aleatorio, con cegamiento para el evaluador del desenlace	2486	Tasa de COVID-19	Seul, República de Corea	Marzo 30, 2022
NCT04326725	Istinye University	hidroxycloroquina (plaquenil) 200 mg dosis única repetida cada tres semanas		20 años a 90 años	observacional: Casos y controles	80	Protección contra COVID-19	Estambul, Turquía	Setiembre 1, 2020

		más vitamina C, incluido zinc una vez al día		Trabajadores de salud y sus familiares en primer grado					
NCT04328961	University of Washington	<p>Profilaxis post-exposición</p> <p>Hidroxiclороquina 400 mg VO 1 vez al día durante 3 días, luego 200 mg por vía oral al día durante 11 días adicionales</p>	<p>Placebo: Ácido ascórbico 500 mg por vía oral al día durante 3 días, luego 250 mg por vía oral al día durante 11 días</p>	<p>18 a 80 años, Contacto domiciliario o personal de salud que atendió al caso índice sin protección adecuada)</p>	<p>EC aleatorio, con cegamiento para el participante</p>	2000	<p>Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR (día 14 y 28)</p> <p>Eventos adversos informados por los participantes</p> <p>Incidencia de COVID-19 hasta la finalización del estudio (28 días)</p>	Washington, USA	Octubre 31, 2020
NCT04333732 CROWN CORONA	Washington University School of Medicine	<p>Dosis de inducción de 1200 mg de cloroquina o hidroxiclороquina base en 4 dosis diarias divididas (300 mg de cloroquina o hidroxiclороquina base por día durante cuatro días). Luego, régimen según brazo de estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis bajas (300 mg de cloroquina base por semana); - Dosis media (300 mg de cloroquina base dos veces por semana); - Dosis altas (150 mg de cloroquina base al día) 	Placebo	<p>>= 18 años</p> <p>Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición</p>	<p>EC aleatorio, doble ciego</p>	55000	<p>COVID-19 sintomático</p> <p>Severidad de COVID-19</p> <p>03 meses de seguimiento</p>	USA, Australia, Canada	Febrero 2021
NCT04303507	University of Oxford	<p>Cloroquina o hidroxiclороquina</p> <p>Dosis de carga de 10 mg base / kg seguida de 155 mg diarios (250 mg de sal de fosfato de cloroquina o 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina) durante 3 meses</p>	placebo	>=16 años	<p>EC aleatorio doble ciego</p> <p>Trabajadores de salud con alto riesgo de exposición</p>	40000	<p>Número de infecciones sintomáticas de COVID-19, Severidad de síntomas, Número de casos asintomáticos, Número de enfermedades respiratorias agudas sintomáticas, Severidad de enfermedad respiratoria aguda sintomáticas</p>	Francia	Abril 2021

ANEXO 4. Flujograma de selección de estudios

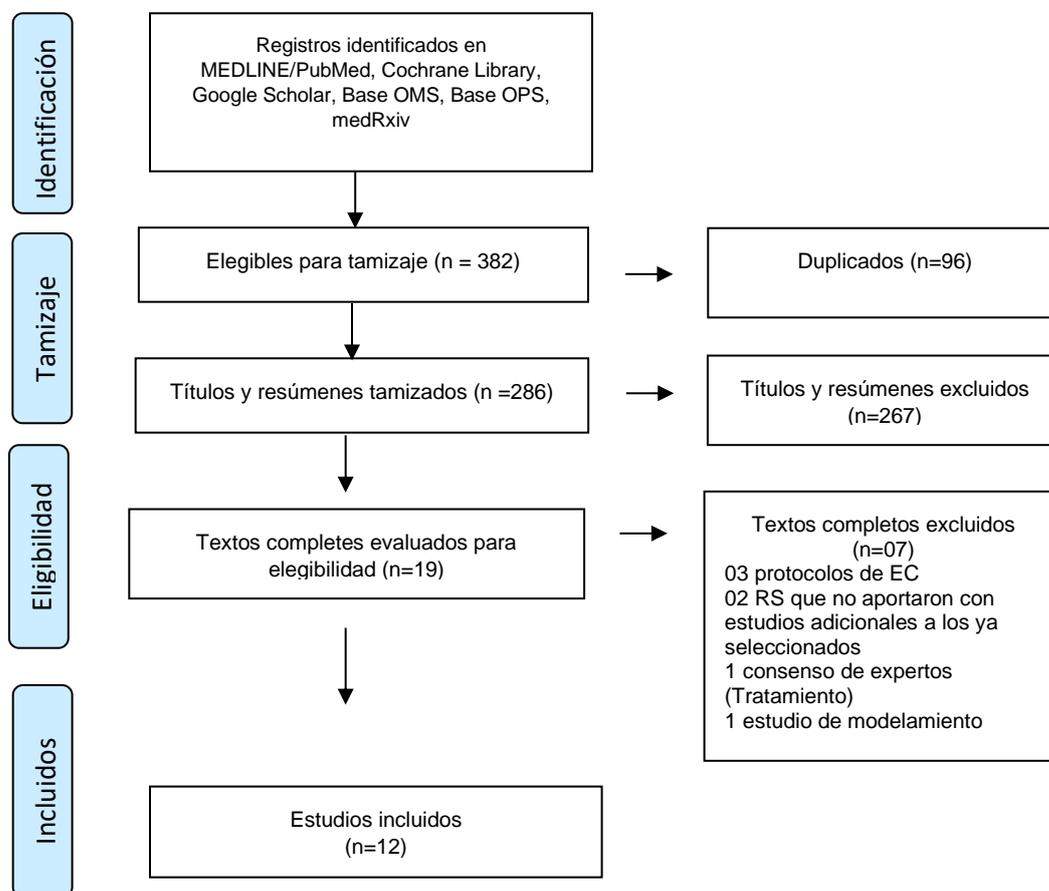


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

ANEXO 5. Estimados globales para los desenlaces

