



Ministerio de Salud  
Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

## INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Fecha de actualización 27/05/2020

Fecha de elaboración 2do informe: 23/04/2020

Fecha de elaboración 1er informe: 26/03/2020

- A. Pregunta clínica:** En personas con diagnóstico de COVID-19 ¿Se debe usar hidroxiclороquina/cloroquina en comparación a tratamiento estándar?

### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con diagnóstico de COVID-19

**Intervención:** Usar hidroxiclороquina/cloroquina

**Comparación:** tratamiento estándar

**Desenlaces (outcomes):** mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, eventos adversos cardiacos y negativización del hisopado.

### B. Métodos

Se realizó una búsqueda general de publicaciones en revistas científicas relacionadas al uso de hidroxiclороquina o cloroquina, asociado o no al uso de macrólidos en personas diagnosticadas con COVID-19. Se utilizó una estrategia de búsqueda (ver en Anexo 1) para las bases de datos EMBASE y MEDLINE, a través de la biblioteca virtual OVID. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda complementaria en el servidor de distribución y archivo gratuito en línea para manuscritos completos (no publicados) <https://www.medrxiv.org/>, y búsqueda manual de literatura gris, en Google Scholar y en la plataforma L-OVE Working Group de la base de datos de Epistemonikos. Por último, se identificaron estudios clínicos en curso en Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) y en el registro de estudios clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

Debido a que la pandemia COVID-19 se encuentra en desarrollo y la evidencia científica disponible aún es insuficiente, este informe se encuentra en un proceso “living”, es decir, en constante actualización ante la aparición de nueva evidencia científica.

### C. Resultados búsqueda 27/05/2020

Se identificaron 118 estudios potencialmente elegibles, los cuales fueron analizados por título y resumen y luego revisados sus textos completos, siendo elegibles 10 estudios.

**Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada**

Revisiones sistemáticas	2 revisiones sistemáticas (RS), las cuales no fueron consideradas en este informe debido a que los estudios primarios incluidos en esta RS ya estaban identificados.
Estudios primarios	10 estudios primarios (2-11). De los cuales 3 corresponden a ensayos clínicos aleatorios (2-4) y 7 a estudios observacionales (5-11).
Estudios en curso	Se identificaron 186 estudios clínicos en curso en Clinicaltrials.gov ( <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a> ) y en el registro de estudios clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

**Tabla 2. Características de la evidencia encontrada**

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Se identificaron 3 ensayos clínicos aleatorios (2-4) y 7 estudios observacionales (5-11).
¿Qué tipo de pacientes incluyó el estudio?	Los estudios consideraron pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR de China (2-4), Francia (6-8), Estados Unidos (5,9,11) y uno de ellos consideró datos de pacientes de 671 hospitales en seis continentes (10).
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	La intervención incluida en 5 de los estudios fue la administración de hidroxiclороquina/cloroquina (2-6), mientras que en los otros 5 estudios la intervención fue la administración de hidroxiclороquina asociada con azitromicina (7-11).
¿Qué tipo de desenlaces se midieron?	Los principales desenlaces reportados fueron mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, eventos adversos cardiacos y negativización del hisopado.

### D. Resumen de resultados

En los siguientes meta-análisis y tabla SoF (summary of findings) se resumen los resultados de los estudios identificados. El efecto relativo fue calculado mediante riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto aleatorio. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y la mediana del riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (12-13) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (14).

# META-ANÁLISIS

## 1. Mortalidad

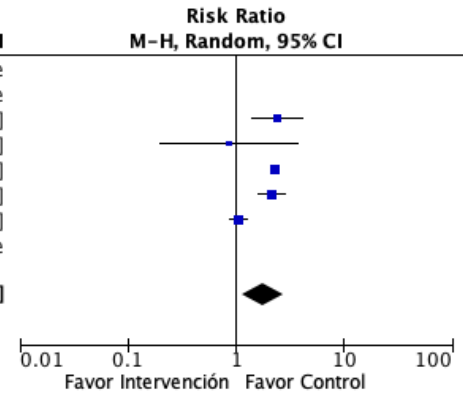
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Chen 2020	0	31	0	31		Not estimable
Chen_2 2020	0	15	0	15		Not estimable
Magagnoli 2020	27	97	18	158	18.7%	2.44 [1.42, 4.19]
Mahevas 2020	3	84	4	97	6.6%	0.87 [0.20, 3.76]
Mehra 2020	3168	14888	7530	81144	26.2%	2.29 [2.21, 2.38]
Rosenberg 2020	243	1006	49	432	23.6%	2.13 [1.60, 2.83]
Singh 2020	190	1611	181	1611	25.0%	1.05 [0.87, 1.27]
Tang 2020	0	75	0	75		Not estimable

**Total (95% CI)** 17686 83442 100.0% 1.76 [1.14, 2.72]

Total events 3631 7782

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.19$ ;  $\chi^2 = 63.71$ ,  $df = 4$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 94\%$

Test for overall effect:  $Z = 2.55$  ( $P = 0.01$ )



## 2. Eventos adversos cardiacos

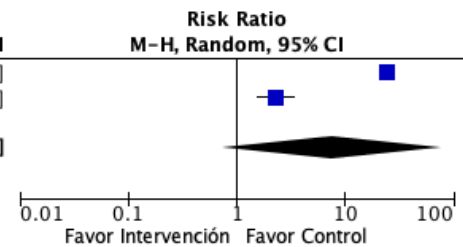
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Mehra 2020	1013	14888	226	81144	50.3%	24.43 [21.17, 28.19]
Rosenberg 2020	151	1006	28	432	49.7%	2.32 [1.57, 3.41]

**Total (95% CI)** 15894 81576 100.0% 7.57 [0.74, 78.02]

Total events 1164 254

Heterogeneity:  $\tau^2 = 2.81$ ;  $\chi^2 = 127.68$ ,  $df = 1$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 99\%$

Test for overall effect:  $Z = 1.70$  ( $P = 0.09$ )



## 3. Necesidad de ventilación mecánica

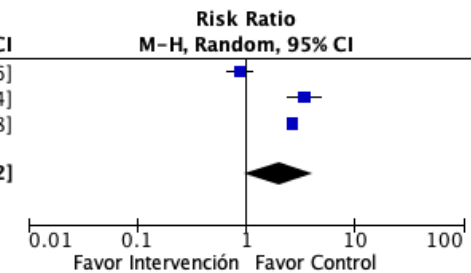
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Singh 2020	86	1611	98	1611	33.1%	0.88 [0.66, 1.16]
Rosenberg 2020	250	1006	31	432	32.1%	3.46 [2.43, 4.94]
Mehra 2020	3076	14888	6278	81144	34.8%	2.67 [2.57, 2.78]

**Total (95% CI)** 17505 83187 100.0% 2.01 [0.98, 4.12]

Total events 3412 6407

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.39$ ;  $\chi^2 = 61.51$ ,  $df = 2$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 97\%$

Test for overall effect:  $Z = 1.90$  ( $P = 0.06$ )



## 4. Negativización del hisopado

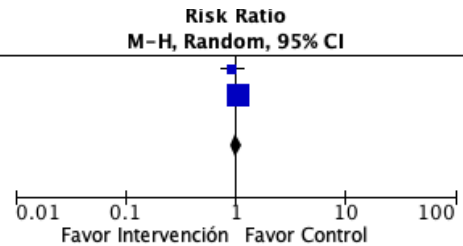
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Chen_2 2020	13	15	14	15	26.3%	0.93 [0.73, 1.18]
Tang 2020	64	75	61	75	73.7%	1.05 [0.91, 1.21]

**Total (95% CI)** 90 90 100.0% 1.02 [0.90, 1.15]

Total events 77 75

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 0.76$ ,  $df = 1$  ( $P = 0.38$ );  $I^2 = 0\%$

Test for overall effect:  $Z = 0.25$  ( $P = 0.80$ )



## TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

Usar hidroxicloroquina/cloroquina comparado con tratamiento estándar en personas con COVID-19					
<b>Paciente o población :</b> personas con COVID-19 <b>Intervención :</b> Usar hidroxicloroquina/cloroquina <b>Comparación:</b> tratamiento estándar					
Desenlaces	Efecto relativo (95% CI) -- Pacientes (estudios)	Efecto absoluto estimado		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Riesgo con tratamiento estándar	La diferencia de riesgo al usar hidroxicloroquina/cloroquina		
Mortalidad	<b>RR 1,76</b> (1,14 a 2,72) -- 101.128 (5 estudios observacionales)	93 por 1000	<b>71 más por 1000</b> (13 más a 160 más )	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	El uso de HCQ podría aumentar la mortalidad.
Necesidad de ventilación mecánica	<b>RR 2,01</b> (0,98 a 4,12) -- 100.692 (3 estudios observacionales)	77 por 1000	<b>78 más por 1000</b> (2 menos a 240 más )	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	El uso de HCQ podría aumentar la necesidad de ventilación mecánica.
Eventos adversos cardiacos	<b>RR 7,57</b> (0,74 a 78,02) -- 97.470 (2 estudios observacionales)	3 por 1000	<b>20 más por 1000</b> (1 menos a 240 más )	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	El uso de HCQ podría aumentar los eventos adversos cardiacos (infarto, arritmia).
Negativización del hisopado	<b>RR 1,02</b> (0,90 a 1,15) -- 180 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	833 por 1000	<b>17 más por 1000</b> (83 menos a 125 más )	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,d</sup>	El uso de HCQ podría mantener la excreción viral.

**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

*Explicaciones*

a. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por riesgo de sesgo ya que la totalidad de los estudios son observacionales.  
 b. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por inconsistencia, debido a que se observó heterogeneidad significativa entre los estudios.  
 c. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo podría llevar a tomar una decisión clínica diferente.  
 d. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por imprecisión debido al tamaño de muestra de los estudios (n=180)

## Referencias

1. World Health Organization. COVID-19 Virtual Press conference 25 May 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 27]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergenciescoronavirus-press-conference-25may2020.pdf?sfvrsn=c2dddf94\\_0](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergenciescoronavirus-press-conference-25may2020.pdf?sfvrsn=c2dddf94_0)
2. Chen Jun LD, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan, SONG Shuli, ZHANG Dandan, QIAN Zhiping, LI Tao, SHEN Yinzhong, LU Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(1):0-0.
3. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020:2020.2003.2022.20040758.
4. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv. 2020:2020.2004.2010.20060558.
5. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv. 2020:2020.2004.2016.20065920.
6. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv. 2020:2020.2004.2010.20060699.
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
8. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, 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. *Med Mal Infect*. 2020.
9. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; published online May 11. DOI:10.1001/jama.2020.8630.
10. Mehra et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. url: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931180-6> (Accessed on May 22, 2020)
11. Singh et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network. url: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099028>.
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
14. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.

## Anexo 1: Estrategias de búsqueda

MEDLINE	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. exp Coronaviridae Infections/ or exp Coronaviridae/ or coronaviridae.mp.</li> <li>2. exp Coronavirus/ or Coronavirus.mp. or exp Coronavirus Infections/</li> <li>3. ("2019" adj (novel or new) adj corona*) or ("2019" adj (CoV or nCoV)) or (coronavirus adj (disease adj "2019")) or COVID19 or COVID-19 or ((Novel or New) adj Corona*) or SARS2 or SARS-CoV-2 or (SARS adj2 (coronaviridae or coronavirus)) or ((sars or Coronavirus) adj "2") or nCov or 2019ncov).mp.</li> <li>4. 1 or 2 or 3</li> <li>5. hydroxychloroquine.mp. or exp Hydroxychloroquine/</li> <li>6. chloroquine.mp. or exp Chloroquine/</li> <li>7. plaquenil.mp. or Hydroxychloroquine/</li> <li>8. DOLQUINE.mp.</li> <li>9. 5 or 6 or 7 or 8</li> <li>10. 4 and 9</li> <li>11. 10 and 2020:2020.(sa_year).</li> <li>12. incidence.sh. or exp mortality/ or follow-up studies.sh. or prognos:tw. or predict:tw. or course:tw.</li> <li>13. 13 11 and 12</li> </ol>	<p>Hits: 63 Relevantes: 4</p>
EMBASE	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 'coronaviridae infections':ti,ab,kw OR coronaviridae:ti,ab,kw OR coronavirus:ti,ab,kw OR 'coronavirus infections':ti,ab,kw OR 'novel coronavirus':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 2019ncov:ti,ab,kw dolquine:ti,ab,kw OR plaquenil:ti,ab,kw OR axemal:ti,ab,kw OR hydroxychloroquine:ti,ab,kw OR 'hydroxychloroquine sulfate':ti,ab,kw OR chloroquine:ti,ab,kw</li> <li>2. (incidence OR mortality OR 'follow up') AND studies OR prognosis OR prediction OR predictive OR course</li> <li>3. 1 and 2 and 3</li> </ol>	<p>Hits: 55 Relevantes: 8</p>