



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

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Fecha de actualización 10/08/2020

Fecha de elaboración 3er informe: 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 hidroxiquina 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 hidroxiquina

Comparación: tratamiento estándar

Desenlaces (outcomes): mortalidad, estadía hospitalaria, negativización del hisopado y eventos adversos.

B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L·OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L·OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

C. Resultados

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	0
Estudios primarios	9 ensayos clínicos (1-9)

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Se identificaron 9 ensayos clínicos evaluaron el uso de hidroxicloroquina.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Los estudios incluyeron pacientes diagnosticados con COVID-19, 3 de los estudios detallaron el estadio de la enfermedad como moderada (1, 2, 3) y 2 como leve (4,5). Se incluyeron pacientes hospitalizados y ambulatorios.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	Las dosis de hidroxicloroquina incluidas en los estudios incluían dosis iniciales de 200 a 800 mg/día con una duración de 7 a 10 días. El tratamiento con hidroxicloroquina se añadió al cuidado habitual. La comparación realizada en los estudios consistió en cuidado habitual, lo que podía incluir tratamiento con antivirales, corticoides u otro medicamento dependiendo de los requerimientos particulares de cada paciente.
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	Los estudios recibieron financiamiento de estamentos gubernamentales y académicos. Un estudio (Mitja), recibió financiamiento de laboratorios Rubió, Laboratorios Gebro Pharma, Zurich Seguros, SYNLAB Barcelona, and Generalitat de Catalunya. Laboratorios Rubió además contribuyó al estudio con las dosis de hidroxicloroquina (Dolquine®).

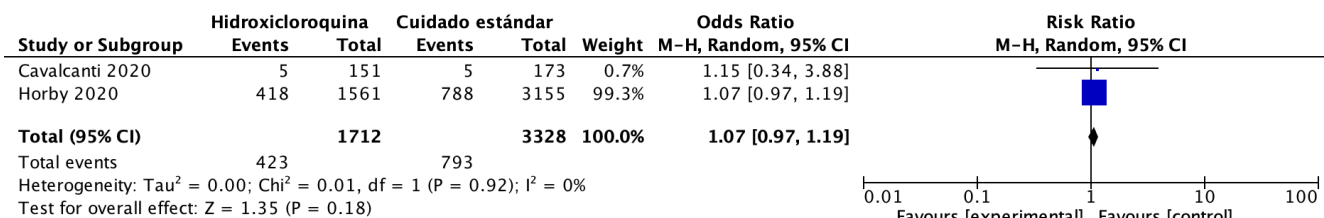
Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de 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 el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

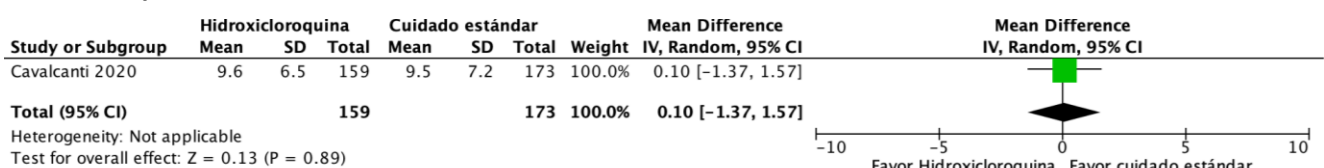
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (10,11) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (12).

Metanálisis

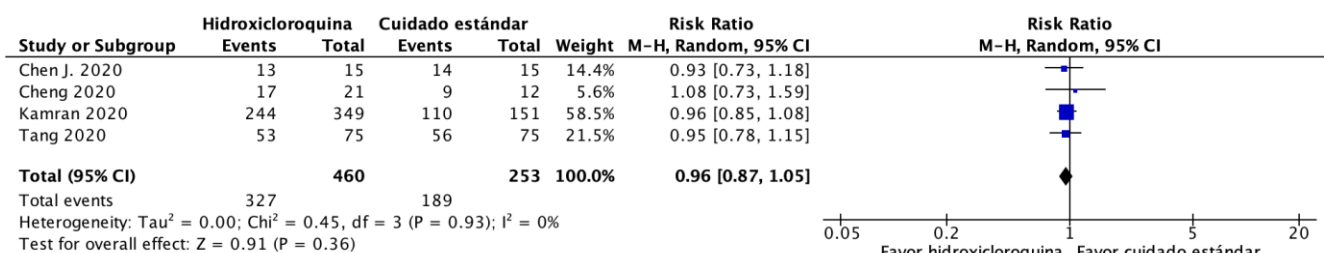
1. Mortalidad



2. Estadía hospitalaria



3. Negativización del virus



4. Eventos Adversos

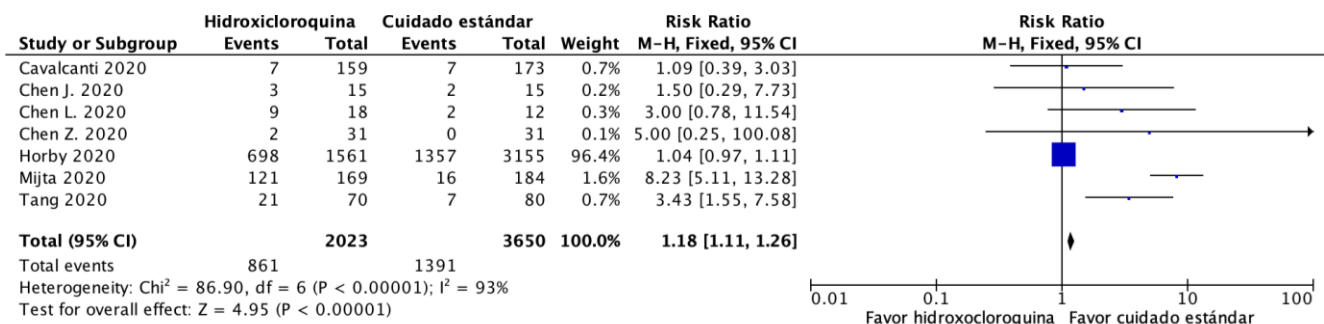


TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 ¿SE DEBE “USAR HIDROXICLOROQUINA” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?	
Pacientes	Personas con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Usar hidroxiclороquina
Comparación	No usar

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Hidroxiclороquina	SIN Hidroxiclороquina	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento de 28 días)	RR 1,07 (0,97 a 1,19) 2 estudios 5.040 personas	268 por 1000	250 por 1000	18 más (7 menos a 48 más)	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	El uso de hidroxiclороquina probablemente aumenta la mortalidad.
Estadía Hospitalaria	DM 0,1 (-1,37 a 1,57) 1 estudio 332 personas	0,1 días más (1,37 días menos a 1,57 días más)			⊕⊕○○○ ^{a,b} Baja	El uso de hidroxiclороquina podría no tener impacto en el tiempo de estadía hospitalaria.
Negativización del virus (7-28 días)	RR 0,96 (0,87 a 1,05) 4 estudios 713 personas	699 por 1000	728 por 1000	29 menos (95 menos a 36 más)	⊕○○○○ ^{a,b,c} Muy Baja	El uso de hidroxiclороquina podría no favorecer la negativización de la PCR. Sin embargo existe considerable incertidumbre que este efecto sea real, dado que la certeza es muy baja.
Eventos adversos^e (seguimiento de 28 días)	RR 1,18 (1,11 a 1,26) 7 estudios 5.673 personas	507 por 1000	430 por 1000	77 más (47 más a 112 más)	⊕⊕⊕○ ^{a,d} Moderada	El uso de hidroxiclороquina probablemente aumenta los eventos adversos serios.
RR: Riesgo relativo. DM: Diferencia de medias IC: Intervalo de confianza del 95%						
EXPLICACIONES <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios incluidos, debido a falta de ciego de los pacientes, personas y evaluadores. Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial Se disminuyó la certeza de la evidencia por <i>indirectness</i>, dado que la persistencia de una PCR (+) para SARS-CoV-2 podría no tener un significado clínico ni impactar en los desenlaces importantes para las personas. Si bien se observó heterogeneidad entre los resultados de los estudios ($I^2=93%$), no se disminuyó la certeza de la evidencia dado que en todos los estudios se observó un aumento significativo de los eventos adversos Se consideraron eventos adversos serios: arritmias, falla renal y síntomas digestivos. 						

Referencias

1. Horby, P., Mafham, M., Linsell, L., Bell, J., Staplin, N., Emberson, J., Wiselka, M., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Whitehouse, A., Felton, T., Williams, J., Faccenda, J., Underwood, J., Baillie, K., Chappell, L., Faust, S., Jaki, Th., Landray, M. (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial medRxiv 2020.07.15.20151852; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>
2. Tang Wei, Cao Zhujun, Han Mingfeng, Wang Zhengyan, Chen Junwen, Sun Wenjin et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial BMJ 2020; 369 :m1849
3. Chen L, Zhang Z, Fu J, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. medRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.06.19.20136093.
4. Sultan mehmoood Kamran, Zill Humayun Mirza, Arshad Naseem, Farrukh Saeed, Rizwan Azam, Naqeeb Ullah, Wazir Ahmad, Salman Saleem, Clearing the fog: Is HCQ effective in reducing COVID-19 progression: A randomized controlled trial medRxiv 2020.07.30.20165365; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165365>
5. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009
6. 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 [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.22.20040758. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/10/2020.03.22.20040758.abstract>
7. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. 浙江大学学报 (医学版) (Journal Zhejiang Univ Med Sci [Internet]. 2020;49(2):215–9.
8. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, Tseng T-Y, Wong H-L, Kuo C-Y, et al. A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.
9. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 23; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
10. 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.
11. 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.
12. 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: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information,

Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 10 de agosto de 2020.

No se aplicó restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

<p>(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" 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 (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (hydroxychloroquine* OR HCQ OR Plaquenil OR hydroxychloroquine*)</p>	<p>HITS: 1290</p>
---	-------------------