

VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones en adultos

1. Prevención

Pregunta 1. En la población en riesgo de infección por COVID-19, ¿se debería usar una profilaxis farmacológica contra el SARS-CoV-2?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Población en riesgo de infección por COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicloroquina, ivermectina, dióxido de cloro/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se decidió realizar una búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (Anexo 1). Se encontró una revisión sistemática viva y metaanálisis en red (Bartoszko 2021(11)) y una RS Burela 2021(12). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Bartoszko 2021	Marzo 2021	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Admisión al hospital Infección por SARS-CoV-2 sospechada, probable o confirmada por laboratorio Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio Eventos adversos
Burela 2020	Julio 2020	0 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Tasa de curación Tiempo de resolución de síntomas Reducción de la gravedad Tiempo de hospitalización Eventos adversos

Se decidió considerar para esta pregunta la RS de Bartoszko 2021(11) y Burela 2021(12) debido a que fueron las únicas con la evidencia más actualizada que reportaron los potenciales efectos beneficiosos y adversos de las intervenciones.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Autor: Lesly Chávez Rimache Intervención: Profilaxis farmacológica (Ivermectina, hidroxicloroquina) Comparador: No profilaxis farmacológica/atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Bartoszko (2021) • Admisión al hospital: RS de Bartoszko (2021) • Infección por SARS-CoV-2 sospechada, probable o confirmada por laboratorio: RS de Bartoszko (2021) • Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio: RS de Bartoszko (2021) • Eventos adversos: RS de Bartoszko (2021) 								
Beneficios:								
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Profilaxis farmacológica	No profilaxis farmacológica /atención estándar o placebo	Estimado directo	Estimado indirecto	Estimado Network	Certeza	Importancia
Mortalidad	4 ECA	Hidroxicloroquina	Tratamiento estándar/ placebo	1 menos por 1000 (de 2 menos a 3 más)	-	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
	1 ECA	Ivermectina	Tratamiento estándar/ placebo	1 menos por 1000 (de 3 menos a 68 más)	-	-	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Crítico
Admisión al hospital	5 ECA	Hidroxicloroquina	Tratamiento estándar/ placebo	1 menos por 1000 (de 3 menos a 4 más)	-	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
Infección por SARS-CoV-2 sospechada, probable o confirmada por laboratorio	2 ECA	Hidroxicloroquina	Tratamiento estándar/ placebo	16 menos por 1000 (de 61 menos a 41 más)	15 menos por 1000 (de 64 menos a 41 más)	15 menos por 1000 (de 64 menos a 41 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Importante
	2 ECA	Ivermectina	Tratamiento estándar/ Placebo	155 menos por 1000 (de 163 menos a 132 menos)	159 menos por 1000 (de 165 menos a 144 menos)	159 menos por 1000 (de 165 menos a 144 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
		Ivermectina	Hidroxicloroquina	-	143 menos por 1000 (de 199 menos a 92 menos)	143 menos por 1000 (de 199 menos a 92 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Importante
Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio	2 ECA	Hidroxicloroquina	Tratamiento estándar/ placebo	2 más por 1000 (de 18 menos a 28 más)	2 más por 1000 (de 17 menos a 26 más)	2 más por 1000 (de 17 menos a 26 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Importante
	1 ECA	Ivermectina	Tratamiento estándar/ placebo	53 menos por 1000 (de 63 menos a 8 más)	50 menos por 1000 (de 59 menos a 16 menos)	50 menos por 1000 (de 59 menos a 16 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
		Ivermectina	Hidroxicloroquina	-	50 menos por 1000 (de 77 menos a 14 menos)	50 menos por 1000 (de 77 menos a 14 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
	1 ECA	Iota-carragenina + Ivermectina	Tratamiento estándar/ placebo	56 menos por 1000 (de 63 menos a 28 menos)	53 menos por 1000 (de 58 menos a 37 menos)	53 menos por 1000 (de 58 menos a 37 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante

		Iota-carragenina + Ivermectina	Hidroxicloroquina	-	53 menos por 1000 (de 79 menos a 30 menos)	53 menos por 1000 (de 79 menos a 30 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
		Iota-carragenina + Ivermectina	Ivermectina	-	2 menos por 1000 (de 16 más a 36 menos)	2 menos por 1000 (de 16 más a 36 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante

Daños:

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Profilaxis farmacológica	No profilaxis farmacológica /atención estándar o placebo	Estimado directo	Estimado indirecto	Estimado Network	Certeza	Importancia
Efectos adversos que conducen a la interrupción del fármaco	4 ECA	Hidroxicloroquina	Tratamiento estándar/ placebo	19 más por 1000 (de 1 menos a 70 más)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Importante

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo

Explicaciones:


Se consideró la certeza de la evidencia brindada por la revisión sistemática viva y metaanálisis en red de Bartoszko 2021 (11)

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que no se describió la aleatorización, el ocultamiento de la asignación aleatoria y por la inadecuada falta de cegamiento de los participantes y el personal.
- b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial y por el bajo número de pacientes estudiados.
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Intervención: Profilaxis farmacológica (dióxido de cloro) Comparador: No profilaxis farmacológica con dióxido de cloro/atención estándar o placebo Autores: Lesly Chávez Rimache Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Burela 2020 • Tasa de curación: RS de Burela 2020 • Tiempo de resolución de síntomas: RS de Burela 2020 • Reducción de la gravedad: RS de Burela 2020 • Tiempo de hospitalización: RS de Burela 2020 • Eventos adversos: Reporte de la FDA y Lardieri 2021(13) 				
Beneficios:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Narrativa	Certeza	Importancia
Mortalidad	Ningún estudio	Esta RS no reportó la tasa de mortalidad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Crítico
Tasa de curación	Ningún estudio	Esta RS no reportó la tasa de curación de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Tiempo de resolución de síntomas	Ningún estudio	Esta RS no reportó el tiempo de resolución de síntomas de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Reducción de la gravedad	Ningún estudio	Esta RS no reportó la reducción de la gravedad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Tiempo de hospitalización	Ningún estudio	Esta RS no reportó el tiempo de hospitalización de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Daños:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Narrativa	Certeza	Importancia
Eventos adversos	Ningún estudio	Esta RS no reportó eventos adversos de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19. Sin embargo, la FDA ha reportado algunos eventos adversos como la falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómitos y diarrea aguda severa.(14, 15) Lardieri et al.(13) reportaron una serie de eventos adversos producto de la exposición con el dióxido de cloro, entre estos eventos se reportaron vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, trastornos hidroelectrolíticos, cambios en el electrocardiograma y alteración del estado mental.	 MUY BAJA ^a	Crítico
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ND: No determinado</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se consideró este nivel de certeza debido a que la evidencia sobre la cual se sustenta esta outcome se da en base a reportes de evidencia o series de casos los cuales tiene una certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Burela Alejandra, Hernández-Vásquez Akram, Comandé Daniel, Peralta Verónica, Fiestas Fabian. Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática. Rev. peru. med. exp. salud publica [Internet]. 2020 Oct [citado 2021 Nov 30]; 37(4): 605-610. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51726-46342020000400605&lng=es. Epub 07-Sep-2020. http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.6330.</p>				

Recomendaciones y justificación de la población con COVID-19:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Considerando que respecto a los desenlaces críticos como mortalidad y admisión a hospital no se evidenció algún potencial beneficio con el uso de la intervención con hidroxicloroquina; y no se reportó alguna diferencia respecto a los daños. Se consideró que según la evidencia actual se debería emitir una recomendación en contra del uso de hidroxicloroquina profilaxis farmacológica.</p> <p>Fuerza: Considerando que la certeza de la evidencia es alta, que el uso de la profilaxis farmacológica probablemente no sería aceptado por los profesionales de la salud y por los pacientes. Además, la hidroxicloroquina conllevaría a un uso de recursos moderados y probablemente reduciría la equidad en salud. Se consideró que la fuerza de esta recomendación sea fuerte.</p>	<p>En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar hidroxicloroquina como profilaxis farmacológica.</p> <p>Recomendación: Fuerte en contra Certeza de la evidencia: Alta (⊕⊕⊕⊕)</p>
<p>Dirección: Considerando que no existe un potencial beneficio de administrar alguna profilaxis farmacológica con la ivermectina en relación a la reducción de la mortalidad y admisión al hospital. Además, a pesar que no se ha reportado evidencia sobre los eventos adversos, se consideró que, según la evidencia actual, se debería emitir una recomendación en contra del uso de la ivermectina como una profilaxis farmacológica.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, el uso de la profilaxis farmacológica con ivermectina probablemente no sería aceptado por los profesionales de la salud y por los pacientes. Además, esta intervención conllevaría a un uso de recursos moderados y probablemente reduciría la equidad en salud. Por este motivo, se consideró que la fuerza de esta recomendación sea fuerte.</p>	<p>En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar ivermectina como profilaxis farmacológica.</p> <p>Recomendación: Fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

<p>Dirección: A pesar que, según la evidencia actual, no se han reportado ECA que evalúen los potenciales efectos del uso del dióxido de cloro como profilaxis farmacológica en COVID-19, el uso del dióxido de cloro presentó eventos adversos que van desde moderados a graves (falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómitos y diarrea aguda severa). Por este motivo, se consideró emitir una recomendación en contra del uso de dióxido de cloro como una profilaxis farmacológica.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, el uso de la profilaxis farmacológica con el dióxido de cloro no sería aceptado por los profesionales de la salud y por los pacientes. Además, el dióxido de cloro conllevaría a un uso de recursos moderados y probablemente reduciría la equidad en salud. Por este motivo, se consideró que la fuerza de esta recomendación sea fuerte.</p>	<p>En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar el dióxido de cloro como profilaxis farmacológica.</p> <p>Recomendación: Fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
---	--