

Hidroxiclороquina para manejo de infección por SARS-CoV-2

Una revisión exploratoria

Hydroxychloroquine for treatment of SARS-CoV-2 infection

An exploratory review

ÉDGAR BERNAL, ANA ISABEL LÓPEZ-ZEA, MILTON SALAZAR-REY, ÉDGAR GÓMEZ-LAITON,
PAUL ANTHONY CAMACHO-LÓPEZ • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1880>

Resumen

Introducción: la hidroxiclороquina se ha venido postulando en estos tiempos de pandemia como posible tratamiento eficaz frente a COVID-19. Esto ya que se ha demostrado por expertos chinos su capacidad para inhibir la replicación viral usando distintos mecanismos. En este momento es de vital importancia tener conocimiento acerca de las últimas investigaciones y ensayos clínicos en lo que respecta a un esquema de tratamiento efectivo que ayude a un mejor manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Objetivo: presentar la información disponible sobre el uso de hidroxiclороquina como opción de manejo para pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Material y métodos: se realizó una revisión siguiendo el marco metodológico sugerido por Arksey y O'Malley. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, MedLine, Lilacs, Scopus, Clinical Trials, Cochrane y CNKI. Se incluyeron únicamente textos en español e inglés, finalmente se realizó una caracterización y resumen de los estudios pertinentes para esta revisión.

Resultados: se incluyeron en la revisión 87 artículos académicos incluyendo estudios experimentales y no experimentales; todos con evidencia sobre el uso de hidroxiclороquina en COVID-19.

Conclusiones: A la fecha no hay información científica disponible que sustente y tenga la suficiente evidencia para soportar el uso de la hidroxiclороquina como tratamiento farmacológico en la pandemia actual. Dos ensayos clínicos aleatorizados se contradicen en cuanto a la efectividad de la hidroxiclороquina; sin embargo, ambos comparten errores metodológicos y tamaños de muestra limitados; y un único ensayo no aleatorizado con los mismos errores demuestra efectividad de la hidroxiclороquina. En cuanto al perfil de seguridad se cuenta con información que evidencia una menor tasa de efectos adversos de la hidroxiclороquina frente a la cloroquina por lo que se preferiría su uso en caso de demostrar efectividad frente a COVID-19. Existen varios ensayos clínicos aleatorizados en curso que se espera esclarezcan las dudas que surgen al revisar la literatura. (*Acta Med Colomb* 2020; 45. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1880>).

Palabras clave: *hidroxiclороquina, tratamiento, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2.*

Abstract

Introduction: hydroxychloroquine has been recommended in this pandemic as a possible effective treatment for COVID-19. This is because Chinese experts have demonstrated its ability to inhibit viral replication through various mechanisms. At this juncture, it is vitally important to understand the latest research and clinical trials regarding an effective treatment regimen which would help improve the treatment of patients with SARS-CoV-2 infection.

Objective: to present the available information regarding the use of hydroxychloroquine as a treatment option for patients infected with SARS-CoV-2.

Material and methods: a review was carried out following the methodological framework proposed by Arksey and O'Malley. The data bases used were: PubMed, MedLine, Lilacs, Scopus,

Dr. Édgar Bernal: Médico Infectólogo Clínica FOSCAL. Docente Universidad Autónoma de Bucaramanga; Dra. Ana Isabel López-Zea: Médico de Investigación. Centro Urológico Clínica FOSCAL; Dr. Milton Salazar-Rey: Médico Urologo. Centro Urológico Clínica FOSCAL. Docente Universidad Autónoma de Bucaramanga; Dr. Édgar Gómez-Laiton: Médico Internista Clínica FOSCAL. Docente Universidad Autónoma de Bucaramanga; Dr. Paul Anthony Camacho-López: Médico Epidemiólogo Clínica FOSCAL. Docente Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga (Colombia). Correspondencia: Dr. Edgar Gómez-Laiton. Bucaramanga (Colombia). E-mail: egomez9@unab.edu.co
Recibido: 18/V/2020 Aceptado: 07/VII/2020

Clinical Trials, Cochrane and CNKI. Only texts in Spanish and English were included. Finally, the pertinent studies for this review were described and summarized.

Results: a total of 87 academic articles were included in the review, including experimental and non-experimental studies, all containing evidence regarding the use of hydroxychloroquine in COVID-19.

Conclusions: To date, there is no available substantiating scientific data with enough evidence to support the use of hydroxychloroquine as a pharmacological treatment for the current pandemic. Two randomized clinical trials contradict each other regarding the efficacy of hydroxychloroquine. However, they both share methodological errors and have small sample sizes. A single nonrandomized trial with the same errors shows efficacy of hydroxychloroquine. As far as the safety profile, there is data showing a lower rate of adverse effects for hydroxychloroquine compared with chloroquine, so its use would be preferred if it were to be proven effective against COVID-19. There are several randomized clinical trials underway which, it is hoped, will answer the questions raised by the literature review. (*Acta Med Colomb* 2020; 45. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1880>).

Key words: *hydroxychloroquine, treatment, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2*

Introducción

En diciembre de 2019, inició un brote de una enfermedad emergente secundaria a un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en Wuhan, China, la cual se propagó a gran velocidad por todos los continentes, siendo declarada como pandemia el 12 de marzo de 2020 (1).

Las estadísticas chinas y el comportamiento que ha mostrado la enfermedad, indica que tiene un espectro de presentación clínica que va desde una forma leve a grave, presentado su forma leve en alrededor de 80% de quienes la padecen, con una tasa de letalidad aproximada de 2.3% y alcanzando su máximo porcentaje (14.8%) en población mayor de 80 años (2, 3).

Para julio de 2020, la infección por SARS-CoV-2 afecta a más de 11 millones de personas en el mundo (4, 5). Dado este importante número de casos a nivel global y teniendo en cuenta que se trata de un virus emergente del cual no tenemos conocimiento de medidas de tratamiento eficaces, se abre la puerta a la necesidad de investigar con el fin de encontrar opciones efectivas para disminuir mortalidad, necesidad de soporte ventilatorio, estancia hospitalaria, o por lo menos tiempo de excreción viral que pueda limitar su transmisión y expansión.(3).

Los expertos chinos mediante ensayos clínicos postularon a la cloroquina, un antimalárico ya conocido como opción farmacológica del tratamiento de la enfermedad, hallando buenos resultados en cuanto a la eliminación viral en comparación con grupos de control. Su fundamento para el uso en esta patología, se basa en que este medicamento tiene actividades antivirales de amplio espectro al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión del virus con la célula e interfiere con la glucosilación de los receptores celulares de SARS-CoV. En los primeros estudios *in vitro*, describen que la cloroquina bloquea la infección por SARS-CoV-2 a una concentración micromolar baja, una concentración efectiva

máxima de 1.13 μM y una concentración semicitotóxica mayor de 100 μM (6).

Resultados de más de 100 pacientes han demostrado que el fosfato de cloroquina (CQ) es superior al tratamiento de control para inhibir la progresión de la neumonía, mejorar los hallazgos imagenológicos a nivel pulmonar, negativizar el virus y acortar el curso de la enfermedad según la poca evidencia disponible. Algo importante es que no se ha registrado hasta el momento reacciones adversas graves al fosfato de cloroquina en los pacientes mencionados anteriormente (6). Se ha demostrado que la hidroxicloroquina (HCQ), análogo de la cloroquina tiene un perfil de seguridad clínica mayor, lo cual sugiere que puede ser una mejor opción para el tratamiento (3).

Es importante advertir que diariamente surgen nuevos datos sobre las características clínicas y las opciones de tratamiento de COVID-19; sin embargo, esta revisión exploratoria tiene como objetivo presentar la información disponible hasta el momento sobre el uso de hidroxicloroquina como opción de manejo para pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó una revisión siguiendo el marco metodológico sugerido por Arksey y O'Malley. Se siguieron los siguientes cinco pasos para llevar a cabo esta revisión exploratoria: a) identificar un objetivo de investigación claro y estrategias de búsqueda, b) identificar artículos publicados y no publicados c) selección de los anteriores d) extracción y trazado de datos, y e) resumir, discutir, analizar e informar los resultados. La revisión respondió a la pregunta: ¿Cuál es la evidencia disponible sobre el uso de hidroxicloroquina como tratamiento de infección por SARS-CoV-2 en la población general?

Criterios de inclusión y exclusión

Para la realización de este artículo, tuvimos en cuenta los siguientes criterios de inclusión: publicaciones sobre el uso de hidroxicloroquina como monoterapia o en combinación para el manejo de infección por SARS-CoV-2, que se trataran de publicaciones con datos propios ya fueran *in vitro* o *in vivo* o publicaciones teóricas (revisiones narrativas o cartas al editor), que el lenguaje de la publicación fuera inglés o español y que fueran publicaciones realizadas del 1º de diciembre de 2019 al 2 de julio de 2020. En el caso de los ensayos clínicos, se incluyeron aquellos terminados y en curso.

Se excluyeron los artículos inaccesibles a texto completo y aquellos que sólo hablaran del uso de hidroxicloroquina como profilaxis para el manejo de COVID-19.

Estrategias de búsqueda de literatura

La literatura para esta revisión se identificó mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos en línea: PubMed, MedLine, Lilacs, Scopus, Clinical Trials, Cochrane y CNKI. Los términos de búsqueda fueron “*hydroxychloroquine*” AND “*treatment*” AND “*COVID-19*” OR “*Coronavirus*” OR “*SARS-CoV-2*”.

Selección de estudios y extracción de datos

Se seleccionaron los artículos luego de revisar el resumen de cada uno y establecer que cuentan con la información de interés, así mismo se eliminaron los que no cumplían con los criterios de búsqueda y los artículos duplicados. Finalmente, se incluyeron 87 publicaciones en este análisis. En la Figura 1 se presenta un diagrama de flujo de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA) que muestra el proceso de búsqueda y selección de los artículos de investigación.

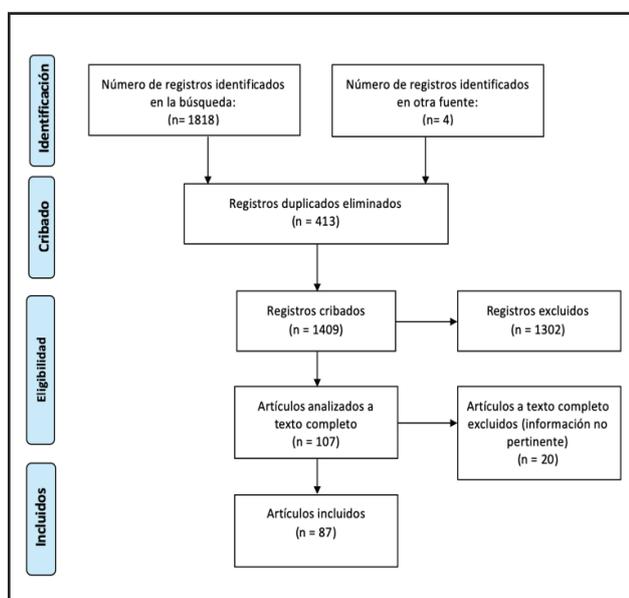


Figura 1. Flujo PRISMA para revisión sistemática.

Después de seleccionar los artículos, los datos se extrajeron y registraron en una hoja de cálculo de Excel donde se crearon dos formatos, uno para los registros de ensayos clínicos y otro para los documentos restantes. Los datos extraídos fueron la fecha de la publicación, el idioma de la publicación, el título del artículo, el país y la afiliación de los autores, los objetivos del estudio, el dominio de la investigación y los hallazgos clave; en el caso de los ensayos clínicos también se tuvo en cuenta el estado de reclutamiento, diseño del ensayo, tamaño de la muestra, control y fecha de inicio o de registro.

Resumen de hallazgos

Con base en el objetivo principal de la investigación, los artículos se clasificaron en ensayos clínicos terminados y en curso, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudio observacional, revisiones y cartas al editor que incluyen estudios sobre hidroxicloroquina como tratamiento de COVID-19. Se analizaron las fechas de publicación, el idioma de la revista, las afiliaciones de los autores, objetivos del estudio, características metodológicas en los que aplicaba, y resultados.

Resultados y discusión

Características de los estudios publicados

Se seleccionaron 87 artículos académicos incluyendo dos ensayos clínicos aleatorizados, un ensayo clínico no aleatorizado, un estudio experimental realizado *in vitro*, 52 ensayos clínicos que se encuentran en curso, un metaanálisis, seis revisiones sistemáticas, una de ellas únicamente con reporte preliminar, dos estudios observacionales, 20 artículos de revisión y dos cartas al editor; en todos ellos se busca recolectar o crear evidencia sobre el uso de hidroxicloroquina en COVID-19. En las Tablas 1 y 2 se organizaron todas las investigaciones incluidas en esta revisión, se separaron los estudios experimentales y no experimentales finalizados de los ensayos clínicos que se encuentran en curso, detallando el autor principal, objetivo(s), año, país donde se realizó, tipo de publicación, idioma, y fase del estudio para el caso de los estudios experimentales.

Todos los artículos fueron publicados en el año 2020 dado que la pandemia empezó los últimos días del año 2019; los países más frecuentes donde se realizaron estos artículos y/o donde se encuentran en curso la mayor cantidad de ensayos clínicos fueron Estados Unidos, India y Brasil que constituyen casi 46% de los artículos revisados, resaltando a Estados Unidos con un valor cercano a 30%. Otros países donde también se realizaron publicaciones fueron China y Francia con 7% cada uno; Italia con 4.5% cada uno; Arabia Saudita con un poco más de 3%; Chile, Taiwán, Tailandia, España, México, Pakistán, Inglaterra y Egipto con 2.2%; e Irán, Marruecos, Canadá, Israel, República Checa, Alemania, Túnez, Turquía, Australia, Senegal, Baréin y Suiza con tan solo 1.1% de lo revisado. Todos los artículos estaban en inglés exceptuando uno que se encontró en español. La

Tabla 1. Características generales de estudios experimentales y no experimentales finalizados (N = 35).*

Autor	Objetivo (s)	País	Tipo de publicación	Idioma	Estado del estudio si (sí aplica)
Tang W, et al (8).	Evaluar la eficacia y seguridad de HCQ en pacientes adultos con COVID-19	China	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Terminado
Chen Z, et al (7).	Evaluar la eficacia de HCQ en el tratamiento de pacientes con COVID-19.	China	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Terminado
Gautret P, et al (3).	Describir los primeros resultados de un ensayo clínico, centrándose en los datos virológicos en pacientes que reciben hidroxilcloroquina en comparación con un grupo control	Francia	Ensayo clínico no aleatorizado	Inglés	Informe preliminar
Yao, et al (9).	Investigar la actividad antiviral y profiláctica de hidroxilcloroquina <i>in vitro</i> . Construir un modelo farmacocinético de base fisiológica para cloroquina e hidroxilcloroquina usando datos de la literatura. Predecir concentraciones de los medicamentos bajo diferentes regímenes de dosis usando los modelos farmacocinéticos de bases fisiológicas (PBK por sus siglas en inglés) desarrollados.	China	Estudio experimental <i>in vitro</i>	Inglés	Terminado
Sarma P, et al (10)	Evaluar la eficacia y seguridad de HCQ en entornos clínicos	India	Metaanálisis	Inglés	Terminado
Singh AK, et al (13).	Recopilar toda la evidencia disponible que ha surgido hasta ahora sobre la eficacia de la cloroquina y la hidroxilcloroquina, en el tratamiento de pacientes con COVID-19, con o sin diabetes y presentan una perspectiva sobre ambos compuestos.	India	Revisión sistemática	Inglés	Terminado
Chowdhury MS, et al (12).	Revisar la literatura disponible actualmente respecto al uso clínico de cloroquina e hidroxilcloroquina como tratamiento de pacientes con COVID-19 en un esfuerzo por catalogar sus recomendaciones y evaluar la eficacia del fármaco.	Estados Unidos	Revisión sistemática	Inglés	Terminado
Patel TK, et al (15).	Descubrir las tendencias de mortalidad en pacientes con COVID-19 tratados con hidroxilcloroquina basados en la literatura publicada	India	Revisión sistemática	Inglés	Terminado
Das S, et al (16).	Revisar sistemáticamente la literatura y generar evidencia del rol terapéutico de hidroxilcloroquina en pacientes diagnosticados con COVID-19	India	Revisión sistemática	Inglés	Terminado
Patil VM, et al (14).	Revisar sistemáticamente el mecanismo de acción, eficacia y seguridad de CQ e HCQ como medida terapéutica para curar la COVID-19	India	Revisión sistemática	Inglés	Terminado
Fundación Epistemónikos (11).	Realizar un resumen de la evidencia más importante disponible de hidroxilcloroquina como tratamiento para COVID-19 y orientar hacia una mejor toma de decisiones.	Chile	Revisión sistémica reporte preliminar	Español	Reporte preliminar
Geleris J, et al (17)	Examinar la asociación entre el uso de hidroxilcloroquina y falla respiratoria en un gran centro médico que brinda atención a un número considerable de pacientes con COVID-19 en la ciudad de Nueva York.	Estados Unidos	Observacional	Inglés	N/A
Gautret P, et al (18).	Describir los resultados de un estudio observacional no controlado y no comparativo en una cohorte de pacientes con infección relativamente leve tratados con HCQ en combinación con azitromicina durante un periodo de al menos tres días evaluando principalmente resultado clínico, contagio y estancia.	Francia	Observacional	Inglés	N/A
Colson P, et al (21).	Presentar evidencia sobre el uso de cloroquina e hidroxilcloroquina como opción para combatir el COVID-19	Francia	Revisión	Inglés	N/A
Zahra SP, et al (22).	Analizar el papel de algunas aminoquinolonas que han mostrado actividad frente al COVID-19	Irán	Revisión	Inglés	N/A
Yazdany J, et al (24).	Orientar con respecto a la toma de decisiones clínicas para pacientes con COVID-19 y aquellos con enfermedad autoinmune y establecer estrategias para mitigar el daño a estos pacientes.	Estados Unidos	Revisión	Inglés	N/A
Kim AHJ, et al (19).	Exponer errores metodológicos que afecta la validez de los hallazgos de los ensayos clínicos publicados a la fecha.	Estados Unidos	Revisión	Inglés	N/A

* Todos los artículos fueron publicados en el año 2020.

Continuación... **Tabla 1.** Características generales de estudios experimentales y no experimentales finalizados (N = 35).*

Autor	Objetivo (s)	País	Tipo de publicación	Idioma	Estado del estudio si (sí aplica)
Zhou D, et al (20).	Revisar información disponible acerca de la hidroxicloroquina y cloroquina como tratamiento para COVID-19 sugiriendo el uso preferente de uno de los dos fármacos	China	Revisión	Inglés	N/A
Sinha N, et al (23).	Revisar la historia y el mecanismo de acción de hidroxicloroquina y cloroquina y el uso potencial que pueden tener en la actual pandemia de covid-19	Estados Unidos	Revisión	Inglés	N/A
Choudhary R, et al (27).	Proporcionar una visión integral del conocimiento que hay de la combinación de hidroxicloroquina, ivermectina y azitromicina en el contexto de la emergencia de salud actual en todo el mundo.	India	Revisión	Inglés	N/A
Saqrane S, et al (28).	Revisar la situación epidemiológica mundial y la efectividad del uso de cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19.	Marruecos	Revisión	Inglés	N/A
Meyerowitz EA et al (29).	Revisar los efectos conocidos de hidroxicloroquina en la replicación del virus y el sistema inmune y presentar la evidencia a la fecha y consideraciones notorias de la terapia con hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19.	Estados Unidos	Revisión	Inglés	N/A
Shukla AM (30).	Presentar la evidencia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> disponible sobre el rol de cloroquina/hidroxicloroquina en COVID-19 con la debida preocupación al aplicar los hechos conocidos a grandes poblaciones cada vez más afectadas con COVID-19.	Estados Unidos	Revisión	Inglés	N/A
Kapoor A, et al (31).	Presentar una breve revisión de los efectos cardiovasculares de la hidroxicloroquina, con respecto a su predisposición a causar prolongación del intervalo QT y arritmia cardíaca potencialmente fatal. Discutir la identificación de población de alto riesgo y el monitoreo para la prevención de muerte súbita cardíaca	India	Revisión	Inglés	N/A
Barbosa Pereira B, et al (32).	Presentar y discutir aspectos relevantes para la prevención de los efectos toxicológicos durante y después del tratamiento de COVID-19	Brasil	Revisión	Inglés	N/A
Pastick KA, et al (33).	Discutir las fortalezas y limitaciones	Estados Unidos	Revisión	Inglés	N/A
Lu CC, et al (34).	Resumir la evidencia actual de agentes terapéuticos potenciales que han sido reportados con experiencia para tratar la infección por SARS-CoV-2, como lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir, cloroquina, hidroxicloroquina, interferón, ribavirin, tocilizumab y sarilumab	Taiwan	Revisión	Inglés	N/A
Balabaskaran Nina P, et al (35).	Revisar la evidencia disponible a favor y en contra del uso de hidroxicloroquina como profilaxis o tratamiento para COVID-19, principalmente en el contexto indio	India	Revisión	Inglés	N/A
Ibáñez S, et al (36)	Revisar y discutir el posible rol de la hidroxicloroquina y cloroquina en la terapia de la COVID-19	Chile	Revisión	Inglés	N/A
Quiros Roldan E, et al (37).	Revisar el conocimiento actual del mecanismo de acción de CQ e HCQ como drogas antivirales, antiinflamatorias y antitrombóticas y discutir la evidencia experimental actual de los potenciales mecanismos de acción en SARS-CoV-2. Proponer una visión diferente de los efectos de CQ e HCQ sugiriendo un potencial papel en la homeostasis del hierro en COVID-19. Revisar brevemente y discutir el conocimiento actual sobre la eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de pacientes con COVID-19.	Italia	Revisión	Inglés	N/A
Hashem AM, et al (38).	Explorar la evidencia que respalda el uso de CQ o HCQ en pacientes con COVID-19 mediante la revisión exhaustiva de los estudios previos en los que se usaron como tratamiento antiviral	Arabia Saudita	Revisión	Inglés	N/A
Olushola Shittu M, et al (39)	Revisar la interacción entre cloroquina, hidroxicloroquina y zinc y la posibilidad de su administración sinérgica para mitigar la exacerbación del COVID-19	Estados Unidos	Revisión	Inglés	N/A
Alexander PE, et al (40)	Comentar las metodologías de investigación COVID-19 y los informes publicados sobre CQ e HCQ, en combinación con azitromicina	Canadá	Revisión	Inglés	N/A
Liu J, et al (25).	Realizar un análisis sobre los resultados de un estudio que analiza el efecto de CQ e HCQ inhibiendo la infección por SARS-CoV-2 <i>in vitro</i>	China	Carta al editor	Inglés	N/A
Guastalegname M, et al (26).	Emitir un análisis sobre los estudios publicados de hidroxicloroquina como tratamiento de SARS-CoV-2	Italia	Carta al editor	Inglés	N/A

* Todos los artículos fueron publicados en el año 2020.

Tabla 2. Características generales de ensayos clínicos en curso (ClinicalTrials) (N = 52).*

Autor	Objetivo (s)	País	Tipo de publicación	Idioma	Fase (Si sí aplica)
Kongsengdao S, et al (41).	Comparar varias combinaciones de inhibidores de proteasa, oseltamivir, favipiravir e hidroxiloroquina para el tratamiento de COVID-19	Tailandia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Mitja O, et al (42).	Evaluar la eficacia de la estrategia "test and treat" en pacientes infectados y el tratamiento profiláctico con cloroquina para todos los contactos	España	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Domingo P, et al (43).	Evaluar el uso de tocilizumab en combinación con hidroxiloroquina y azitromicina para el tratamiento de adultos hospitalizados con COVID-19	España	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Hongzhou L, et al (44).	Evaluar la eficacia y seguridad de HCQ en el tratamiento de neumonía por COVID-19	China	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Dubee V, et al (45).	Evaluar la respuesta al tratamiento con hidroxiloroquina en pacientes con COVID-19 en términos de pronóstico, mortalidad y uso de VMI	Francia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Zampieri F, et al (46).	Comparar HCQ + azitromicina y la monoterapia con HCQ para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19	Brasil	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Amaravadi R, et al (47).	Evaluar mediante tres cohortes diferentes: el uso de dosis altas de HCQ como tratamiento para pacientes con COVID-19 en el hogar, diferentes dosis de HCQ en pacientes hospitalizados, y bajas dosis de HCQ como prevención en trabajadores de la salud	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Brown S, et al (48).	Comparar la hidroxiloroquina y azitromicina para determinar cuál es mejor en el tratamiento de pacientes hospitalizados con sospecha o confirmación de COVID-19	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Hernandez C, et al (49).	Evaluar la seguridad y la eficacia de la hidroxiloroquina como tratamiento para la enfermedad respiratoria grave por COVID-19	México	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Farooq U, et al (50).	Encontrar la efectividad de la hidroxiloroquina como monoterapia y en combinación con azitromicina en pacientes con neumonía leve a grave por Covid-19 en el hospital de Ayub Teaching, Pakistán.	Pakistán	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Berwanger O, et al (51).	Evaluar la efectividad y la seguridad del uso de hidroxiloroquina combinada con azitromicina en comparación con la monoterapia con hidroxiloroquina en pacientes hospitalizados con neumonía por el virus del SARS-CoV-2 en Brasil.	Brasil	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Rambam P, et al (52).	Evaluar la eficacia de HCQ en pacientes con COVID-19 con diagnóstico reciente que presentan enfermedad leve a moderada o riesgo de complicaciones.	Israel	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 1
Ferrara L, et al (53).	Evaluar la eficacia de HCQ y azitromicina como tratamiento de neumonía moderada a severa por COVID-19	Brasil	Ensayo clínico no aleatorizado	Inglés	Fase 1
Martinelli G, et al (54).	Evaluar el papel de la hidroxiloroquina versus solo la observación en la prevención de la infección por COVID-19 o el tratamiento de pacientes con COVID-19 de fase temprana.	Italia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Novartis Pharmaceuticals (55).	Determinar si la monoterapia con hidroxiloroquina oral, o en combinación con azitromicina, produce un beneficio clínico en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Nori P, et al	Evaluar la eficacia de hidroxiloroquina en trabajadores de la salud del Sistema de Salud de Montefiore (Estados Unidos) que presentan mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19.	Estados Unidos	Ensayo clínico no aleatorizado	Inglés	Fase 2

* Todos los artículos fueron publicados en el año 2020.

Continuación... **Tabla 2.** Características generales de ensayos clínicos en curso (ClinicalTrials) (N = 52). *

Autor	Objetivo (s)	País	Tipo de publicación	Idioma	Fase (Si sí aplica)
Duska F, et al (56)	Comprobar la hipótesis acerca de la administración temprana de la terapia combinada (hidroxicloroquina y azitromicina) ralentiza la progresión de la enfermedad y mejora la supervivencia sin requerimiento de ventilación mecánica.	República Checa	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Curlin M, et al (57).	Evaluar la eficacia y la seguridad de la hidroxicloroquina como tratamiento de pacientes con infección del tracto respiratorio inferior. por SARS-CoV-2	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 4
Spivak A, et al (58).	Evaluar la eficacia y la seguridad de la hidroxicloroquina para reducir la carga viral y la eliminación viral en pacientes ambulatorios adultos con COVID-19.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Richards WO, et al (59).	Comprobar si la Hidroxicloroquina disminuye la carga viral (mediante PCR), siete días después del inicio de la terapia en comparación con los pacientes de control que reciben placebo.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2 y 3
Mordmüller B, et al (60).	Identificar el efecto de la hidroxicloroquina en el aclaramiento viral <i>in vivo</i> .	Alemania	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Conigliaro J, et al (61).	Evaluar y comparar la eficacia clínica de tratamientos con hidroxicloroquina o combinado con altas dosis de famotidina intravenosa, en pacientes hospitalizados con COVID-19.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Papanicolaou G, et al (62).	Comprobar la eficacia de hidroxicloroquina como tratamiento para pacientes con COVID-19	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Sanofi (63).	Evaluar el efecto que tiene la hidroxicloroquina sobre la carga viral en nasofaringe de pacientes ambulatorios con SARS-CoV-2.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 1
Shah P, et al (64).	Evaluar la eficacia del tratamiento combinado de azitromicina, hidroxicloroquina y zinc o favipiravir, en pacientes con sospecha o con infección confirmada de COVID-19	Inglaterra	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Servolo de Medeiros E, et al (65).	Evaluar la seguridad y la eficacia de la hidroxicloroquina en pacientes con SARS-CoV-2 sintomático.	Brasil	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Thakore A, et al (66).	Evaluar la seguridad y la eficacia de la hidroxicloroquina y el zinc en combinación con azitromicina o doxiciclina en una población ambulatoria positiva para COVID-19 de alto riesgo.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 4
Reynes J, et al (67).	Evaluar la eficacia y seguridad de la hidroxicloroquina combinada con azitromicina en comparación con la monoterapia con hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 confirmada	Francia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2 y 3
Vojta D, et al (68).	Comprobar que hidroxicloroquina a dosis altas durante 2 semanas pueden ser medicamentos efectivos tanto para tratamiento de pacientes ambulatorios como profilaxis / tratamiento en trabajadores de la salud.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
O'Halloran J, et al (69).	Comprobar la eficacia y tiempo de recuperación de pacientes hospitalizados por COVID-19 no críticos, (no requieren ventilación mecánica) que recibirán hidroxicloroquina o cloroquina con o sin azitromicina.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Akram J, et al (70).	Evaluar la eficacia de hidroxicloroquina para eliminar el virus y mejorar el curso de la enfermedad comparado con otras intervenciones: Oseltamivir y Azitromicina solos y en combinación con hidroxicloroquina.	Pakistán	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3

* Todos los artículos fueron publicados en el año 2020.

Continuación... **Tabla 2.** Características generales de ensayos clínicos en curso (ClinicalTrials) (N = 52).*

Autor	Objetivo (s)	País	Tipo de publicación	Idioma	Fase (Si sí aplica)
Thompson B, et al (71).	Evaluar la eficacia de hidroxiclороquina para el tratamiento de adultos hospitalizados con COVID-19	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Abd-Elsalamb S, et al (72).	Investigar si la suplementación con zinc mejora la eficacia clínica de la cloroquina en el tratamiento de COVID-19	Egipto	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Esmat G, et al (73).	Evaluar la seguridad y eficacia de la adición de tratamiento anti hepatitis C (HCV) al regimen estándar para el tratamiento en pacientes que son candidatos a recibir hidroxiclороquina según el protocolo Egipcio MOHP	Egipto	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2 y 3
Suputtamongkol Y, et al (74).	Evaluar ivermectina oral versus hidroxiclороquina mas darunavir/ritonavir en portadores asintomáticos adultos de SARS-CoV-2 en la población Tai	Tailandia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 4
WellStar Health System (75).	Evaluar el impacto de hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19 y factores de riesgo por enfermedad crítica/severa	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 4
Rea-Neto A, et al (76).	Probar si cloroquina o hidroxiclороquina son eficaces para tratar COVID-19 y mejorar un resultado primario ordinal compuesto por una escala de nueve niveles recomendada por la OMS	Brasil	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Letaief A, et al (77).	Investigar la eficacia y tolerancia de un régimen de cinco días de hidroxiclороquina o hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19	Túnez	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Kara A, et al (78).	Evaluar la eficacia y seguridad de hidroxiclороquina y favipiravir en el tratamiento de pacientes con COVID-19 posible o confirmado	Turquía	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Reis G, et al (79).	Evaluar el uso de hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir solos o en combinación en pacientes con COVID-19	Brasil	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Ried K, et al (80).	Evaluar eficacia y seguridad de la terapia con azitromicina, hidroxiclороquina, zinc, vitamina D3/B12 y vitamina C comparada con azitromicina, hidroxiclороquina, zinc, vitamina D3/B12 en participantes con COVID-19	Australia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Bosaeed M, et al (81).	Evaluar la eficacia de la combinación de favipiravir e hidroxiclороquina como terapia potencial para casos moderados a severos de COVID-19	Arabia Saudita	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	No aplica
Sartori V, et al (82).	Evaluar la eficacia de la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina en la caída de la carga viral al día cinco en los pacientes con COVID-19 y malignidades hematológicas	Francia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Arreola Guerra JM, et al (83).	Evaluar seguridad y eficacia del tratamiento con hidroxiclороquina e ivermectina para infecciones serias por COVID-19 en pacientes hospitalizados no críticos	México	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3
Lutfy S, et al (84).	Investigar los posibles efectos benéficos de la hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19	Arabia Saudita	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Gabrielli A, et al (85).	Evaluar si la adición de tofacitinib al tratamiento estándar con hidroxiclороquina en la fase temprana de neumonitis por COVID-19 puede prevenir el desarrollo de falla respiratoria severa necesitando ventilación mecánica	Italia	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2
Taieb F, et al (86).	Evaluar y comparar el aclaramiento viral entre las diferentes intervenciones terapéuticas: hidroxiclороquina y la combinación de hidroxiclороquina con azitromicina	Senegal	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 3

* Todos los artículos fueron publicados en el año 2020.

Continuación... **Tabla 2.** Características generales de ensayos clínicos en curso (ClinicalTrials) (N = 52).*

Autor	Objetivo (s)	País	Tipo de publicación	Idioma	Fase (Si sí aplica)
Al Qahtani M, et al (87).	Comparar tres brazos: hidroxicloroquina; favipiravir; solo tratamiento de soporte, en pacientes sintomáticos infectados por SARS-CoV-2	Baréin	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2 y 3
Cheng SH, et al (88).	Evaluar la eficacia y tolerabilidad del sulfato de hidroxicloroquina en pacientes adultos con leve a moderada COVID-19 comparado con el tratamiento estándar	Taiwan	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 4
Genton B, et al (89).	Evaluar la eficacia del tratamiento temprano con hidroxicloroquina en pacientes ambulatorios con COVID-19 para reducir incidencia y severidad de complicaciones incluyendo hospitalización secundaria, ingreso a UCI, enfermedad pulmonar y muerte	Suiza	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2 y 3
Horby PW, et al (90).	Investigar si el tratamiento con lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, corticosteroides, azitromicina, plasma convaleciente o tocilizumab previene la muerte en pacientes con COVID-19	Inglaterra	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 2 y 3
Cook S, et al (91).	Evaluar el uso de hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Fase 4

* Todos los artículos fueron publicados en el año 2020.

mayoría de los artículos fueron publicados en revistas de infectología, también de medicina interna, biología molecular, química, medicina de emergencias, biociencias, entre otras; lo cual demuestra el interés de distintas áreas de investigar sobre este tópico.

Respecto a los cuatro estudios experimentales revisados, éstos ponen sobre la mesa la falta de evidencia que hay en cuanto al uso de HCQ como tratamiento de COVID-19, lo cual se explica en el contexto de una enfermedad emergente.

Solo contamos con dos ensayos clínicos aleatorizados, uno de ellos publicado por Chen Z, et al (7), con resultados finales disponibles que evalúa la efectividad del tratamiento con hidroxicloroquina; este estudio a pesar de mostrar resultados que sugieren un efecto favorable en su uso, muestra baja evidencia al respecto por presentar algunos sesgos como el de medición teniendo en cuenta que no hay información clara sobre el proceso de aleatorización y el sesgo de concepto por el tiempo corto de seguimiento, además un análisis estadístico precario donde no se menciona el control de algunas variables confusoras que se pueden presentar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión utilizados. El otro ensayo clínico aleatorizado es el publicado por Tang W, et al (8), en el cual se tuvo en cuenta una muestra de 150 pacientes que es mayor a la utilizada por Chen Z y los resultados son menos alentadores que los del otro estudio, dado que en éste no se puede demostrar una mayor probabilidad de negativizar la prueba de SARS-CoV-2 con el uso de hidroxicloroquina y además se presenta un mayor número de eventos adversos en el grupo receptor del antimalárico.

Se encontró en la literatura un reporte preliminar de un ensayo clínico no aleatorizado publicado por Gautret P, et

al (3), que presenta varias falencias metodológicas propias de este tipo de estudios, además de un tamaño de muestra muy pequeño, por lo que no aporta resultados con la suficiente validez.

Otro estudio experimental incluido en la revisión fue el de Yao, et al (9), un estudio realizado *in vitro* que apoya el papel de la hidroxicloroquina en la infección por SARS-CoV-2, abriendo el debate sobre su efectividad, sin embargo estos hallazgos deben ser confirmados con estudios clínicos.

De los 31 estudios no experimentales revisados, destacamos un metaanálisis, seis revisiones sistemáticas y dos estudios observacionales. En el metaanálisis se concluye que el tratamiento con hidroxicloroquina puede ser beneficioso en términos de progresión radiológica con un perfil de seguridad comparable con el tratamiento de control, adicionalmente se mencionan los posibles beneficios en tiempo de normalización de la temperatura y resolución de síntomas como la tos; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en términos de cura virológica, muerte o empeoramiento de la enfermedad; se debe tener en cuenta que el número de estudios clínicos analizados fue limitado y presentaban bajo número de participantes (10). En cuanto a las revisiones sistemáticas, la mayoría de ellas coinciden con la falta de evidencia disponible sobre el uso de hidroxicloroquina y resaltan las múltiples debilidades de los ensayos clínicos publicados a la fecha; sin embargo, plantean su uso en el contexto de la pandemia en ausencia de cualquier otra opción de tratamiento válida teniendo en cuenta su riesgo-beneficio (11–14), uno de ellos también resalta la necesidad de monitorizar el riesgo (en los pacientes que se les administre) de efectos adversos teniendo en

cuenta aspectos como la historia de uso del medicamento, riesgo de retinopatía, problemas cardiovasculares, entre otros (14); las revisiones sistemáticas realizadas por Patel T, et al y Das S, et al (15, 16), no recomiendan el uso de hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, el primero de ellos dado que concluyen que la hidroxiclороquina no mejora mortalidad y en el caso de darse en combinación con azitromicina, hay mayor riesgo de mortalidad que los que no reciben ninguno de estos medicamentos; el segundo de ellos argumenta que los resultados de este medicamento no son satisfactorios aunque se deben tener en cuenta las falencias metodológicas de los estudios. Un estudio observacional de Gautret, et al (18) estudió una cohorte de 80 pacientes tratados con hidroxiclороquina y azitromicina en combinación durante un período mínimo de tres días, todos los pacientes mejoraron clínicamente, y se demostró una disminución de la carga viral nasofaríngea en el día siete y ocho; sin embargo, el tamaño muestral, el corto periodo de seguimiento y un aparente sesgo de selección con pacientes que presentan escala *NEWS* menor, limita la validez del estudio. Por otro lado, otro estudio observacional publicado más recientemente por Geleris, et al (17), es uno de los estudios con una de las muestras más importantes ($n=1.446$); dentro de sus conclusiones no se encontró ninguna asociación entre el uso de hidroxiclороquina y los desenlaces de intubación o muerte, aunque al tratarse de un estudio observacional no se midieron confusiones ni sesgos; ambos estudios observacionales coinciden en la necesidad de generar ensayos clínicos que arrojen resultados finales en cuanto al uso del antimalárico como tratamiento de COVID-19 (17). Estos resultados están acorde a lo publicado en las revisiones de Kim AHJ, et al y Zhou D, et al (19, 20).

Algunos de los artículos de revisión analizados, mencionan que la hidroxiclороquina en los virus genera un efecto similar a la cloroquina, ya que comparten el mismo mecanismo de acción y que la hidroxiclороquina puede ser una mejor opción para el tratamiento del SARS-CoV-2 por presentar menos efectos adversos haciendo más seguro su uso (20–23).

Yazdany J, et al mencionan la posible crisis de salud pública que se puede presentar en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes dependientes del uso de hidroxiclороquina por la escasez del medicamento ocasionada por una sobredimensión de los datos con los que se cuenta. Recomiendan evitar el mal uso de hidroxiclороquina hasta que no se cuente con evidencia científica sólida (24).

Finalmente, se revisaron dos cartas al editor. La de Liu J, et al (25), en la que sugieren que la hidroxiclороquina muestra su efecto *in vitro* dada su acción antiviral y antiinflamatoria pudiendo disminuir la producción de citoquinas y factores proinflamatorios. Según Guastalegname M, et al (26), no se ha podido demostrar el efecto de la hidroxiclороquina en humanos ni en modelos de SARS-CoV *in vivo* por lo que puede no ser útil en pacientes con COVID-19, además de llegar a generar efectos deletéreos como los ocasionados

en pacientes con infección por chikungunya que recibieron este medicamento, se debe ser precavido a la hora de usarlo.

Limitaciones

Debido a que fue una revisión que se realizó en poco tiempo y se buscaban obtener los resultados con premura, la búsqueda de la literatura se realizó por parte de los autores y no fue asesorada por un bibliotecólogo. Sólo se incluyeron ensayos clínicos registrados en la plataforma Clinical Trials; sin embargo, es la plataforma con mayor número de registros del tema. Tampoco se incluyeron estudios publicados en idiomas diferentes a inglés y español, lo cual pudo dejar por fuera algunos artículos, pero hay que aclarar que la mayoría de los artículos disponibles en la literatura son en inglés, lo cual garantiza haber logrado la mayor recolección de artículos de este tópico.

Los hallazgos están sujetos a la poca cantidad de información que hay sobre el tema y el diseño de la literatura revisada.

Conclusiones

La situación global actual por la pandemia de un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, su rápida expansión, su aumento exponencial de contagiados y la crisis de los sistemas de salud a causa de esto, obliga a la rápida identificación de un tratamiento costo-efectivo.

Se han planteado a los antimaláricos, sobre todo la hidroxiclороquina por su tasa de menores efectos adversos frente a la cloroquina (20), como posible tratamiento para COVID-19 debido a su efecto antiviral ya conocido por sus mecanismos de acción.

Luego de realizar una revisión exploratoria de la información disponible hasta el momento de esta temática, nos encontramos con que hay dos estudios aleatorizados con fallos metodológicos y contradictorios entre sí; los ensayos clínicos disponibles son en su mayoría no aleatorizados lo que limita su validez; existen 52 ensayos aleatorizados en curso con proyección a tener resultados en un promedio de un año, éstos pretenden probar la hidroxiclороquina como monoterapia o asociado a otros antivirales de los cuales se esperan resultados que puedan ser extrapolables a la población global e instaurar a la hidroxiclороquina como tratamiento efectivo para infección por SARS-CoV-2.

Lo anterior concluye que no hay información científica disponible hasta hoy que sustente y tenga la suficiente evidencia de que la hidroxiclороquina pueda ser empleada para el manejo de la pandemia actual, y por el contrario su mal uso puede repercutir en mayor efectos adversos de quienes la tomen sin indicación así como en la salud de pacientes dependientes de este medicamento para su supervivencia por su disminución de reservas disponibles (24).

Por el momento se debe continuar a la espera de resultados de los ensayos clínicos en curso para poder establecer con la suficiente confianza el uso de este antimalárico, o por el contrario descartarlo, se debe evitar la sobrevaloración de la

información disponible hasta hoy y dada la incertidumbre de su utilidad y la potencial toxicidad, su uso en pacientes debería estar restringido únicamente dentro de un estudio clínico.

Referencias

Referencias

1. **WHO**. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. **Wu Z, McGoogan JM**. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
3. **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* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 2];105949. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
4. Últimas noticias del coronavirus, en directo | La Covid-19 afecta ya a más de un millón de personas en el mundo, según la universidad Johns Hopkins | Sociedad EL PAÍS [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://elpais.com/sociedad/2020-04-02/ultima-hora-y-noticias-del-coronavirus-en-directo.html>
5. **Instituto Nacional de Salud**. Coronavirus en Colombia [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
6. **Gao J, Tian Z, Yang X**. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Feb 29;14(1):72-3.
7. **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. 2020;7.
8. **Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al**. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:1-11.
9. **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 Main point : Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. *Clin Infect Dis*. 2020;2:1-25.
10. **Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al**. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020;(April):1-10.
11. **Fundacion Epistemonikos**. Antimaláricos para el tratamiento de COVID-19. 2020;
12. **Chowdhury MS, Rathod J, Gernsheimer J**. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2020;00:1-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359203>
13. **Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A**. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(3):241-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011>
14. **Patil VM, Singhal S, Masand N**. A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: Efficacy, safety and clinical trials. *Life Sci*. 2020;254:1-10.
15. **Patel TK, Barvaliya M, Kevadiya BD, Patel PB, Bhalla HL**. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;
16. **Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S**. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig* [Internet]. 2020;19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00927-1>
17. **Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripsak G, et al**. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955>
18. **Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT**. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:1-7.
19. **Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-García A, et al**. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Apr 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227189>
20. **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* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3];1-4. Available from: <https://academic.oup.com/jac/advance-article-abstract/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
21. **Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D**. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;5(41):1-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145363>
22. **Zahra SP, Shabani M, Shokouhi S, Ali S**. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : Chloroquine or Hydroxychloroquine Corresponding Author : Beheshti University of Medical Sciences , Tehran , Iran . Email : sh.shokouhi@sbm.ac.ir. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3];2019:105945. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>
23. **Sinha N, Balayla G**. Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgr Med J* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13];0:1-6. Available from: <http://pmj.bmj.com/>
24. **Yazdany J, Kim AHJ**. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2020 Apr 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232419>
25. **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* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3];6(16):1-4. Available from: www.nature.com/celldisc
26. **Guastelegname M, Vallone A**. Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID -19) treatment? *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689-99.
27. **Choudhary R, Sharma AK**. MINI-REVIEW Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13];35(C):1-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>
28. **Saqrane S, Mhammedi MA El**. MINI-REVIEW Review on the global epidemiological situation and the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19. *New Microbes New Infect* . 2020;35(C):1-5.
29. **Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, Schoenfeld S, Gelfand JA, Callahan M V, et al**. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J* [Internet]. 2020;34:6027-37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.202000919>
30. **Shukla AM, Archibald LK, Wagle Shukla A, Mehta HJ, Cherabuddi K**. Chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19. *Drugs Context* [Internet]. 2020;9:1-8. Available from: <https://drugsincontext.com/chloroquine-and-hydroxychloroquine-in-the-context-of-covid-19>
31. **Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A**. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020;(January).
32. **Pereira BB**. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *J Toxicol Environ Heal - Part B Crit Rev* [Internet]. 2020;00(00):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1752340>
33. **Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al**. Review: Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):1-9.
34. **Lu CC, Chen MY, Lee WS, Chang YL**. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(6):534-6.
35. **Balabaskaran Nina P, Prasad Dash A**. Hydroxychloroquine as Prophylaxis or Treatment for COVID-19: What Does the Evidence Say? *Indian J Public Health*. 2020;64:125-7.
36. **Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O**. Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clin Rheumatol*. 2020;
37. **Quiros Roldan E, Biasotto G, Magro P, Zanella I**. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? *Pharmacol Res*. 2020;158:1-12.
38. **Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS**. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections : A narrative review. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:1-15.

39. **Olushola Shittu M, Ifeoluwa Afolami O.** Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives-A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Le Infez Med.* 2020;28(2):192-7.
40. **Alexander PE, Debono VB, Mammen MJ, Iorio A, Aryal K, Deng D, et al.** COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020;123:120-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.04.016>
41. **Kongsangdao S.** Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID19 : A Randomized Control Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=4>
42. **Mitja O.** Treatment of COVID-19 Cases and Chemoprophylaxis of Contacts as Prevention - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04304053?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=7>
43. **Domingo P, et al.** Clinical Trial of Combined Use of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Tocilizumab for the Treatment of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320947?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=4>
44. **Lu H.** Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (HC-nCoV) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=3>
45. **Dubee V, et al.** Hydroxychloroquine Versus Placebo in Patients Presenting COVID-19 Infection and at Risk of Secondary Complication: a Prospective, Multicentre, Randomised, Double-blind Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325893?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=3>
46. **Zampieri F, et al.** Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-Cov-2 Virus - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322123?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=3>
47. **Amaravadi R, et al.** The PATCH Trial (Prevention And Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329923?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=3>
48. **Brown S, et al.** Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Hospitalized Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04329832?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=2>
49. **Hernandez C, Jurado F, Romero IT, Rodriguez S, Padilla R, Guadarrama C, et al.** Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315896?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=2>
50. **Farooq U.** Effectiveness of Hydroxychloroquine in Covid-19 Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328272?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=2>
51. **Berwanger O, Et A.** Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=3>
52. **Ramban P, et al.** Hydroxychloroquine for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 to Prevent Progression to Severe Infection or Death - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323631?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=3>
53. **Ferrara L, et al.** Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Azithromycin for the Treatment of Hospitalized Patients With Moderate to Severe COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329572?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cond=COVID-19+OR+Coronavirus+OR+SARS-CoV2&draw=3>
54. **Martinelli G, et al.** Protect: Study With Hydroxychloroquine for Prevention and Early Phase Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363827?term=HYDROXYCHLOROQUINE+AND+TREATMENT&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV2%2C+CORONAVIRUS&draw=2&rank=1>
55. **Novartis Pharmaceuticals.** Hydroxychloroquine Monotherapy and in Combination With Azithromycin in Patients With Moderate and Severe COVID-19 Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358081?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+coronavirus&draw=2>
56. **Duska F, et al.** Azithromycin Added to Hydrochloroquine in Patients Admitted to Intensive Care With COVID-19: Randomised Controlled Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339816?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
57. **Curlin M, et al.** A Pilot Study to Assess Hydroxychloroquine in Patients With SARS-CoV-2 (COVID-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363866?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
58. **Spivak A, et al.** University of Utah COVID-19 Hydrochloroquine Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342169?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
59. **Richards WO, et al.** Trial of Hydroxychloroquine In Covid-19 Kinetics - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353271?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
60. **Mordmüller B, et al.** Hydroxychloroquine for COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342221?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=3>
61. **Conigliaro J, et al.** Multi-site Adaptive Trials Using Hydroxychloroquine for COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370262?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
62. **Papanicolaou G, et al.** A Study of Hydroxychloroquine Compared to Placebo as Treatment for People With COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379492?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=3>
63. **Sanofi CS& O.** Hydroxychloroquine in Outpatient Adults With COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333654?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
64. **Shah P, et al.** A Randomised Controlled Trial of Early Intervention in COVID-19: Favipiravir Verses Hydroxychloroquine and Azithromycin & Zinc Verses Standard Care - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373733?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
65. **Servolo de Medeiros EA, et al.** Use of Hydroxychloroquine Alone or Associated for Inpatients With SARS-CoV2 Virus (COVID-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04361461?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
66. **Thakore A, et al.** Hydroxychloroquine and Zinc With Either Azithromycin or Doxycycline for Treatment of COVID-19 in Outpatient Setting - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370782?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
67. **REYNES, J, et al.** Hydroxychloroquine Plus Azithromycin Versus Hydroxychloroquine for COVID-19 Pneumonia (COVIDOC Trial) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345861?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
68. **Vojta D, et al.** PATCH 2&3: Prevention & Treatment of COVID-19 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) With Hydroxychloroquine - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353037?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=3>
69. **O'Halloran J, et al.** Hydroxychloroquine, Hydroxychloroquine, Azithromycin in the Treatment of SARS CoV-2 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov

- [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341727?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=3>
70. **Akram J, et al.** Hydroxychloroquine, Oseltamivir and Azithromycin for the Treatment of COVID-19 Infection: An RCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338698?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=2>
 71. **Thompson BT, et al.** Outcomes Related to COVID-19 Treated With Hydroxychloroquine Among In-patients With Symptomatic Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329911?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=COVID-19%2C+SARS-CoV-2%2C+Coronavirus&draw=3>
 72. **Abd-El salam S, et al.** Zinc With Chloroquine/Hydroxychloroquine in Treatment of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04447534?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=4>
 73. **Esmat G, et al.** Efficacy and Safety of Anti HCV Drugs in the Treatment of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04443725?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=7>
 74. **Suputtamongkol Y, et al.** Ivermectin vs Combined Hydroxychloroquine and Antiretroviral Drugs (ART) Among Asymptomatic COVID-19 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04435587?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=11>
 75. **System WH.** Hydroxychloroquine Use in Hospitalized Patients With COVID-19: Impact on Progression to Severe or Critical Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04429867?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=17>
 76. **Rea-Neto A, et al.** Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Treating Pneumonia Caused by SARS-Cov-2 - COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420247?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=19>
 77. **Letaief A, et al.** Hydroxychloroquine, Azithromycin in the Treatment of Covid-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405921?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=30>
 78. **Kara A, et al.** Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Favipiravir in the Treatment of Mild to Moderate COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04411433?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=24>
 79. **Reis G, et al.** Hydroxychloroquine and Lopinavir/ Ritonavir to Improve the Health of People With COVID-19: "The Hope Coalition - 1" - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403100?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=31>
 80. **Ried K, et al.** International ALLIANCE Study of Therapies to Prevent Progression of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395768?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=37>
 81. **Bosaeed M, et al.** Favipiravir and HydroxyChloroquine Combination Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392973?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=38>
 82. **Sartori V, et al.** Study Evaluating the Efficacy of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With COVID-19 and Hematological Malignancies (HYACINTHE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392128?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=42>
 83. **Arreola Guerra JM, et al.** Hydroxychloroquine and Ivermectin for the Treatment of COVID-19 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391127?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=41>
 84. **Lufly S, et al.** Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394442?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=40>
 85. **Gabrielli A, et al.** TOFAcitinib Plus Hydroxychloroquine vs Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19 Interstitial Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390061?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=45>
 86. **Taieb F, et al.** Efficacy and Safety Evaluation of Treatment Regimens in Adult COVID-19 Patients in Senegal - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390594?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=47>
 87. **Al Qahtani M, et al.** Favipiravir vs Hydroxychloroquine in COVID -19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04387760?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=48>
 88. **Cheng S-H, et al.** Efficacy and Tolerability of Hydroxychloroquine in Adult Patients With COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04384380?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=53>
 89. **Genton B, et al.** #StayHome: Early Hydroxychloroquine to Reduce Secondary Hospitalisation and Household Transmission in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04385264?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=55>
 90. **Horby P, et al.** Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=56>
 91. **Cook S, et al.** Hydroxychloroquine in SARS-CoV-2 (COVID-19) Pneumonia Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382625?term=hydroxychloroquine+AND+treatment&cond=covid-19+OR+coronavirus+OR+SARS-CoV-2&sort=nwst&draw=3&rank=58>

