



Mortalidad por hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica de una unidad de cuidados intensivos de Lima

Mortality with hydroxichloroquine and azythromycin use in COVID-19 patients undergoing mechanical ventilation in an intensive care unit in Lima

Diana Fernández Merjildo^{1,2,a}, Lady Lévano Díaz^{1,a}, Jaime Zegarра Piérola^{1,2,b}.

¹ Servicio de Cuidados Intensivos Generales. Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú

² Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

^a Médico Intensivista

^b Médico Internista

Correspondencia

Diana Fernández Merjildo
diana.fernandez.m@upch.pe

Recibido: 31/08/2021

Arbitrado por pares

Aprobado: 04/09/2021

Citar como: Fernández-Merjildo D, Lévano-Díaz L, Zegarра-Piérola J. Mortalidad por hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica de una unidad de cuidados intensivos de Lima. Acta Med Peru. 2021;38(3):163-8. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.383.2165>

RESUMEN

Objetivo: Estimar la mortalidad relacionada a hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con Covid-19 en ventilación mecánica de una unidad de cuidados intensivos. **Material y métodos:** Cohorte analítica retrospectiva. Se incluyeron 105 pacientes con Covid-19 en ventilación mecánica invasiva que ingresaron con el diagnóstico de Insuficiencia Respiratoria Aguda a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Cayetano Heredia durante el año 2020. **Resultados:** La mortalidad global fue 38 %; el 79 % fueron varones, la edad media fue 50±13 años, el 65 % no tuvo comorbilidades; al ingreso la puntuación en la escala APACHE II fue 12±6 puntos y en la escala SOFA 5±3 puntos; el 30 % recibió hidroxiclороquina, el 32 % azitromicina y 32 % la combinación de los mismos. La mortalidad fue significativamente mayor en pacientes que recibieron hidroxiclороquina ($p=0.001$), azitromicina ($p=0.03$), y la combinación hidroxiclороquina más azitromicina ($p=0.001$). Sin embargo, en la regresión de Cox se evidenció que los pacientes que fallecieron tuvieron mayor probabilidad de exposición a hidroxiclороquina ($p=0.001$) (HR: 21, IC: 3.4-131.3), no ocurrió lo mismo con azitromicina ($p=0.22$) (HR: 0.43, IC: 0.11-1.6). **Conclusión:** La mortalidad en los pacientes con Covid-19 en ventilación mecánica invasiva fue significativamente mayor en pacientes que recibieron hidroxiclороquina.

Palabras clave: Mortalidad, Covid-19, ventilación mecánica, hidroxiclороquina, azitromicina. (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To estimate mortality rates associated with hydroxichloroquine and azithromycin use in Covid-19 patients undergoing mechanical ventilation in an intensive care unit in Lima. **Material and methods:** This is a retrospective analytical cohort. One hundred and five patients with Covid-19 undergoing invasive mechanical ventilation who were admitted with a diagnosis of acute respiratory insufficiency to the intensive care unit of Cayetano Heredia Hospital in Lima during 2020.

Results: The overall mortality rate was 38%. Most patients (79%) were male, their mean age was 50 ± 13 years, two thirds (65%) did not have comorbidities; APACHE II and SOFA scores were 12 ± 6 points and 5 ± 3 points, respectively. Thirty percent of all patients received hydroxichloroquine, 32% received azithromycin, and 32% received both drugs. Mortality was significantly higher in those patients who received hydroxichloroquine ($p=0.001$), azithromycin ($p=0.03$), and the combination of hydroxichloroquine and azithromycin ($p=0.001$). However, when a Cox regression analysis was performed, it was evidenced that deceased patients were more likely to have been exposed to hydroxichloroquine ($p=0.001$) (HR: 21, CI: 3.4-131.3), but this was not the case with azithromycin ($p=0.22$) (HR: 0.43, CI: 0.11-1.6). **Conclusion:** Mortality in Covid-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation was higher in those who received hydroxichloroquine.

Key words: Mortality, Covid-19, Mechanical ventilation, Hydroxichloroquine, Azithromycin (Source: DeCS BIREME)

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia COVID-19 originada en Wuhan, China, en diciembre de 2019 fue desencadenada por el nuevo coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).^[1] Esta infección puede ser asintomática o generar enfermedad leve, sin embargo, una proporción de personas puede desarrollar infección severa con síntomas respiratorios que requieren atención hospitalaria y pueden progresar a enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica con requerimiento de soporte ventilatorio.^[2] La infección severa por SARS-CoV-2 se caracteriza por una alta morbilidad y mortalidad, hasta el momento no se han desarrollado medicamentos específicos para su tratamiento; por lo que, a inicios de la pandemia COVID-19 se propuso el uso de terapia combinada con hidroxiclороquina y azitromicina.

La hidroxiclороquina y cloroquina son dos fármacos de 4-aminoquinolina que se desarrollaron hace más de 70 años y se han utilizado para tratar malaria y enfermedades reumatológicas, y se propusieron como tratamiento para COVID-19 a inicios de la pandemia. Se ha demostrado que la cloroquina tiene actividad in vitro contra una variedad de virus, incluido el SARS-CoV-2.^[3] El mecanismo exacto de acción antiviral es incierto, pero estos fármacos aumentan el pH de los endosomas que el virus utiliza para la entrada celular y también interfiere con la glicosilación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es el receptor celular del SARS-CoV, y de los gangliósidos asociados^[4]. Hidroxiclороquina tiene un perfil de efectos secundarios aceptable y es económico y ampliamente disponible. Después de la administración oral, se absorbe rápidamente, incluso en pacientes gravemente enfermos. Es de esperar que se alcancen niveles terapéuticos de hidroxiclороquina en el tejido pulmonar humano poco después de una dosis de carga inicial.

A inicios de la pandemia COVID-19, se propuso que la combinación azitromicina e hidroxiclороquina tienen efectos antivirales

sinérgicos sobre la infección por SARS-CoV-2, lo que respaldó el uso de la terapia combinada para prevenir el primer paso de la infección por SARS-CoV-2. La azitromicina es un fármaco ampliamente disponible que podría disminuir la carga viral cuando se agrega a hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19 no grave basado en que, una molécula de azitromicina se dirige contra el virus, mientras que hidroxiclороquina se dirige contra los cofactores de unión celular.^[5] Además, estudios preclínicos han sugerido que azitromicina y otros macrólidos podrían ejercer efectos inmunomoduladores que podrían detener la respuesta inflamatoria intensa que generan la progresión a falla orgánica y muerte en COVID-19.^[6]

Hasta el momento, son limitadas las recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas en pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda en ventilación mecánica, sin embargo, al inicio de la pandemia se consideró como estrategia terapéutica el uso de hidroxiclороquina y azitromicina los cuales al momento han demostrado ser ineficaces en el tratamiento de pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2; por lo que, el presente estudio tiene como finalidad estimar el impacto sobre la mortalidad relacionada al uso de hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de un hospital público de Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

El presente es un estudio de cohorte retrospectiva realizado en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) del Hospital Cayetano Heredia, en el periodo comprendido entre el 15 de marzo y el 07 de noviembre del 2020. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 que ingresaron a ventilación mecánica invasiva en la UCI. Se excluyeron a gestantes y pacientes sin ventilación mecánica.

Los pacientes con infección severa (Frecuencia respiratoria > 30 x min, SatO₂ < 94 % a FiO₂ 21 % y/o PaO₂/FiO₂ < 300) por SARS-CoV2 cursaron con síndrome de dificultad respiratoria aguda, caracterizado por edema pulmonar de origen no cardiogénico de presentación aguda menor a 7 días, con evidencia hipoxemia refractaria PaO₂/FiO₂ < 300; con necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva; con insuficiencia cardíaca aguda secundaria a carditis, por injuria renal aguda con evidencia de oliguria y elevación de la creatinina > 1.5 mg/dl y elevación > 0.3 mg/dl/día; disfunción neurológica caracterizada por score de coma de Glasgow menor de 12, y con diagnóstico definitivo y sospecha de infección por SARS-CoV2.

Para el estudio se obtuvo la información de los registros electrónicos de la Unidad de Cuidados Intensivos. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Cayetano Heredia.

Colección de datos

Antes de analizar los datos se eliminaron los identificatorios como nombre o número de historia clínica.

Los datos epidemiológicos, clínicos, tratamiento, monitoreo en UCI se obtuvieron de los registros electrónicos de la UCI. Se usó la historia clínica electrónica consignada como **Shegueo2**, donde se encuentran los datos de filiación, anamnesis, examen físico, diagnóstico, evolución y epicrisis; las indicaciones médicas día por día estuvieron consignadas en un archivo **Drive** denominado como UCICORONITA, las mismas fueron revisadas y sirvieron para la obtención de las indicaciones médicas; la data de laboratorio estuvo consignada como **Labcore** para la revisión y obtención de datos de laboratorio; asimismo se usó los registros electrónicos de enfermería. Los datos fueron obtenidos por tres investigadores asignados como (DFM, JZP y LLD).

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva en la población de estudio según sus características clínicas. Para las variables cuantitativas se usó medias y desviaciones estándar, medianas y rangos intercuartílicos dependiendo de si las variables tenían o no distribución normal. Para las variables categóricas se utilizó frecuencias y porcentajes.

Para determinar la asociación de variables cuantitativas a mortalidad en el análisis bivariado se empleó la prueba t de Student o la suma de rangos de Wilcoxon dependiendo de la distribución de la variable. En el caso de comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher o la prueba de Chi cuadrado para tendencia lineal según correspondió. Se realizó la prueba de log rank test para el análisis de supervivencia mediante la construcción de gráficos de Kaplan-Meier para hidroxycloquina y azitromicina; asimismo se usó la regresión de Cox para evaluar la fuerza de asociación como Hazard ratio; se consideró significancia estadística ($p < 0.05$). El análisis se realizó con el programa estadístico Stata versión 14.

RESULTADOS

El estudio incluyó 105 pacientes con infección por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica en ventilación mecánica, que permanecieron hospitalizados en la UCI desde la quincena de marzo hasta finales de agosto del 2020. La edad promedio de los pacientes fue 50±13 años, el 79 % fueron varones, el 53 % tuvo obesidad, 40 % sobrepeso; el 65 % no tuvo antecedentes patológicos, el 16 % hipertensión arterial y el 11 % diabetes mellitus. Al ingreso, las puntuaciones promedio de las escalas de evaluación de salud crónica y fisiología aguda (APACHE II) y de evaluación secuencial de falla de órganos (SOFA) fueron 12±6 y 5±3 puntos respectivamente. Los exámenes de laboratorio mostraron linfopenia severa (863 ± 679/mL), ferritina alta (1298 ± 1041ug/L), deshidrogenasa láctica alta (569 ± 338UI/L), proteína C reactiva (168 ± 197mg/L), hipoalbuminemia (2,6 ± 0,5g/L) tal como se muestra en la Tabla 1.

La mortalidad global fue 38 % (N=40), el tiempo de permanencia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue 17±12 días. Desde el punto de terapéutico el 30 % recibió hidroxycloquina, 32% azitromicina, 47% ceftriaxona y 27% hidroxycloquina más azitromicina, tal como se muestra en la Tabla 2. La mortalidad fue significativamente mayor en pacientes de sexo masculino ($p=0,03$), mayores de 50 años de edad ($p=0,004$), puntuación elevada en la escala APACHE II (14 vs 11 puntos) ($p=0,005$) y escala SOFA (7 vs 5 puntos) ($p=0,001$); así mismo, la mortalidad fue mayor en pacientes con niveles séricos más elevados de ferritina y deshidrogenasa láctica e hipoalbuminemia.

Tabla 1: Características basales de los pacientes

Característica	N=105
Edad (años) – media ± DE	50 ± 13
Sexo masculino – N° (%)	83 (79%)
Escala SOFA (puntos) – Media ± DE	5 ± 3
Escala APACHE II (puntos) – Media ± DE	12 ± 6
Índice de masa corporal (kg/m²) – N° (%)	
Sobrepeso (IMC: 25-29.9)	42 (40%)
Obesidad (IMC: >30)	56 (53%)
Antecedentes – N° (%)	
No Antecedente	68 (65%)
HTA	17 (16%)
DM2	12 (11%)
Laboratorio – Media ± DE	
Linfocitos (células/mL)	863 ± 679
Ferritina (ug/L)	1298 ± 1041
DHL (UI/L)	569 ± 338
PCR (mg/L)	168 ± 197
Albumina (g/L)	2.6 ± 0.5

Tabla 2: Frecuencia de las intervenciones terapéuticas

Intervenciones terapéuticas – N (%)	N= 105
Hidroxiclороquina	31 (30%)
Azitromicina	34 (32%)
Ceftriaxona	49 (47%)
Hidroxiclороquina + Azitromicina	28 (27%)
Hidroxiclороquina + Ceftriaxona	26 (25%)
Hidroxiclороquina + Azitromicina + Ceftriaxona	26 (25%)

En relación con las intervenciones terapéuticas, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina ($p < 0,001$), azitromicina ($p = 0,03$) e hidroxiclороquina más azitromicina ($p = 0,001$) (Tabla 3); así mismo, la probabilidad de supervivencia a 60 días fue significativamente menor en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina ($p = 0,001$), azitromicina ($p = 0,02$) e hidroxiclороquina más azitromicina ($p = 0,001$). (Figuras 1, 2).

En este estudio se encontró que la mortalidad global fue 38 %, la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes que recibieron hidroxiclороquina ($p = 0,001$), azitromicina ($p = 0,003$) o su combinación ($p = 0,001$). Sin embargo, en la regresión de Cox se evidenció que los pacientes que fallecieron tuvieron mayor probabilidad de exposición a hidroxiclороquina ($p = 0,001$) (HR: 21, IC95: 3,4-131,3), no ocurrió lo mismo con azitromicina ($p = 0,22$) (HR: 0.43, IC95: 0,11-1,6). (Tabla 3)

DISCUSIÓN

En este estudio la edad promedio de los pacientes fue 50 ± 13 años de edad, menor que la encontrada en otros estudios donde la edad promedio estuvo entre el rango de edades 57 y 73 años;^[7] la menor edad de nuestra población podría estar relacionada a la mayor

Tabla 3: Análisis ajustado por regresión de COX para variables relacionados a mortalidad

Variable generales	Hazard Ratio	IC 95%	P
Edad	1.03	0.97-1.09	0.27
Sexo masculino	4.66	0.5-43.3	0.17
Escala SOFA	1.38	1.04-1.82	0.025
Escala APACHE II	0.84	0.73-0.97	0.023
Variables de laboratorio – Media \pm DE			
Linfocitos (celulas/mL)	0.99	0.99-1.00	0.44
Ferritina (ug/L)	0.99	0.99-1.00	0.79
DHL (UI/L)	0.99	0.99-1.00	0.86
PCR (mg/L)	0.99	0.99-1.00	0.60
Albumina (g/L)	0.92	0.29-2.83	0.89
Variables terapéuticas			
Hidroxiclороquina	21.23	3.43-131.36	0.001
Azitromicina	0.44	0.12-1.67	0.23
Ceftriaxona	0.60	0.26-1.41	0.24
Ivermectina	1.01	0.45-2.28	0.98

exposición epidemiológica por ser económicamente activa. El 79 % fueron varones, similar a las series publicadas en otros países, con excepción del estudio publicado por Lee, donde el 55,1 % fueron mujeres.^[8]

El 53 % de los pacientes tuvo índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m^2 ; considerado como factor de riesgo para infección severa, sin embargo, no es reportado en muchos de los estudios publicados de pacientes críticos con SARS-CoV-2 en cuidados intensivos. La evaluación de enfermedad crítica por

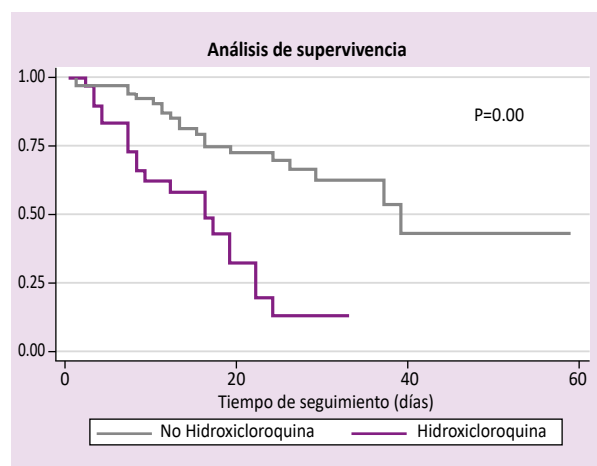


Figura 1: Curva de análisis de supervivencia de Hidroxiclороquina

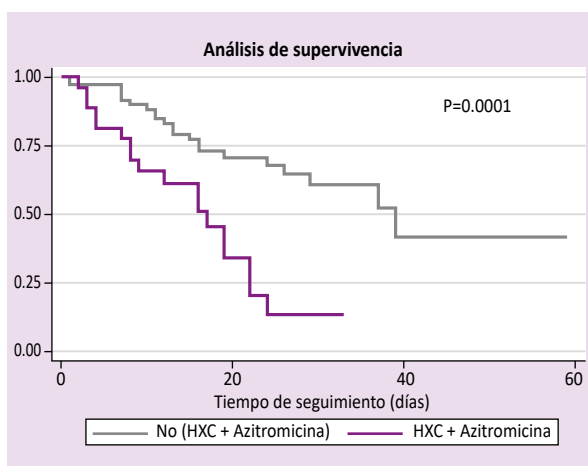


Figura 2: Curva de análisis de supervivencia de Hidroxiclороquina más Azitromicina

medio de las escalas APACHE II y SOFA fueron 12 ± 6 y 5 ± 3 puntos respectivamente, similar al publicado por Yang de China y Mitra de Canadá, respectivamente; los pacientes con mayor puntaje en dichas escalas tuvieron mortalidad significativamente mayor.^[9,10]

Los hallazgos de laboratorio más comunes encontrados fueron, linfopenia $863 \pm 679 \times 10^9/L$ concordante con otras descripciones cuyos valores de linfocitos fue $< 1,000 \times 10^9/L$; siendo los valores de linfocitos $< 600 \times 10^9/L$ predictivos de ingreso a UCI; ^[11] así mismo, se encontró niveles séricos elevados de ferritina $1298 \pm 1041 \mu g/L$ y deshidrogenasa láctica $569 \pm 338 U/L$, que fueron indicadores de pronóstico y severidad de enfermedad por COVID-19, así como valores elevados de Dímero-D y fibrinógeno.^[12]

En este estudio se encontró que la mortalidad global fue 38 %, la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes que recibieron hidroxiquina ($p=0,00$), azitromicina ($p=0,003$) o su combinación ($p=0,001$). En relación al uso de hidroxiquina como profilaxis o tratamiento para infección por SARS-CoV-2, se describió en pequeños estudios preclínicos en animales que no tenían ningún efecto beneficioso sobre la enfermedad clínica o replicación viral.^[13] Así mismo, los niveles de 4-aminoquinolina necesarios para inhibir la replicación del SARS-CoV-2 in vitro son más altos que los niveles plasmáticos libres que se han observado en la prevención y el tratamiento de la malaria^[14].

Ante la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de azitromicina para el tratamiento de COVID-19, el estudio COALITION II evaluó si la adición de azitromicina a la atención estándar, que incluía hidroxiquina, mejoraba los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 grave ingresados al hospital, concluyeron que la adición de azitromicina al tratamiento estándar de atención (que incluía hidroxiquina) no mejoró los resultados clínicos, por lo que no apoyaron el uso rutinario de azitromicina en combinación con hidroxiquina en pacientes con COVID-19 grave; asimismo una cohorte retrospectiva de Soto – Becerra en el Perú, en 5683, muestra que hidroxiquina más azitromicina aumentaría la mortalidad^[15, 16] Además, azitromicina podría aumentar el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales o paro cardíaco debido a la prolongación del intervalo QT corregido (QTc), y este riesgo podría aumentar en presencia de otros fármacos que se sabe que prolongan Intervalo QTc, como hidroxiquina.^[16]

Los resultados de ensayos clínicos pequeños sobre hidroxiquina o cloroquina para el tratamiento de COVID-19 no han sido concluyentes, mientras que un ensayo controlado aleatorizado más grande que involucró a pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado mostró que hidroxiquina (en una dosis de 400 mg dos veces al día, con o sin azitromicina) no mejoró el estado clínico al día 15, en comparación con la atención habitual^[17]. Finalmente, el grupo colaborativo RECOVERY informó que, entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, los que recibieron hidroxiquina no tuvieron una incidencia menor de muerte a los 28 días que los que recibieron la atención habitual y los pacientes que no estuvieron sometidos a ventilación mecánica

en la línea de base tuvieron mayor frecuencia de ventilación mecánica o de muerte^[18].

Concluimos que la mortalidad en los pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva fue significativamente mayor en pacientes que recibieron hidroxiquina. A pesar de las limitaciones del diseño de este estudio relacionadas al riesgo de sesgo, posterior al mes de julio del 2020, se desestimó el uso de hidroxiquina, azitromicina o su combinación para tratamiento de pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica debido a la ausencia de beneficio clínico con disminución de la probabilidad de sobrevida a 60 días.

Contribuciones de autoría:

DFM: Participó en la concepción y redacción del artículo, recolección e interpretación de datos, así como en la aprobación de la versión final. JZP: Participó en la concepción, recolección e interpretación de datos, así como en la revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final. LLD: Participó en la recolección e interpretación de datos, así como en la revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Declaración de financiamiento y de conflictos de interés:

El estudio fue financiado por los autores. No existen conflictos de intereses de los autores de orden económico, institucional, laboral o personal.

ORCID

Jaime Zegarra Piérola: <https://orcid.org/0000-0002-9956-7810>

Diana Fernandez Merjildo: <https://orcid.org/0000-0002-4134-194X>

Lady Levano Diaz: <https://orcid.org/0000-0002-5342-6406>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 2020;323(8):709–710.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:264-8.
- Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: what molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56: 106020.
- Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides—a systematic review of the underlying ES. *Front Immunol* 2018; Mar 13 9:302.

7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.
8. Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee JY, Jang S, Kim JY, Peck KR, Chang HH. Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020 Jun 15;35(23):e223.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26
10. Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E, Wormsbecker A, Foster D, Karpov A, Crowe S, Haljan G, Chittock DR, Kanji HD, Sekhon MS, Griesdale DEG. Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. *CMAJ*. 2020 Jun 29;192(26):E694-E701.
11. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, Mucheli SS, Kuperan P, Ong KH. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6):E131-E134. doi: 10.1002/ajh.25774. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: *Am J Hematol*. 2020 Nov;95(11):1442.
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 1;18(4):844-7.
13. Rosenke K, Jarvis MA, Feldmann F, Schwarz B, Okumura A, Lovaglio J, Saturday G, Hanley PW, Meade-White K, Williamson BN, Hansen F, Perez-Perez L, Leventhal S, Tang-Huau TL, Nason M, Callison J, Haddock E, Scott D, Sewell G, Bosio CM, Hawman D, de Wit E, Feldmann H. Hydroxychloroquine Proves Ineffective in Hamsters and Macaques Infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Jun 11:2020.06.10.145144.
14. White NJ, Watson JA, Hoglund RM, Chan XHS, Cheah PY, Tarning J. COVID-19 prevention and treatment: a critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLoS Med* 2020; 17(9):e1003252.
15. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):959-967.
16. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo RV. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. *medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066>*
17. 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 May 14;369:m1849.
18. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040.