



Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México

Pre-hospital treatment of COVID-19 patients from a reference hospital in Mexico City

Dulce Cinthia Soriano-Hernández,* Daniel Juárez-Carmona,* Yolanda González,* Laura Elena Carreto-Binaggi*

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

D.C. Soriano-Hernández y D. Juárez-Carmona compartieron responsabilidades de primer autor.

RESUMEN. **Introducción y objetivo:** a más de un año del surgimiento de la COVID-19, se han considerado muchas terapias farmacológicas, todas basadas en la evaluación crítica de la literatura emergente. El objetivo principal de nuestro estudio fue conocer el tratamiento prehospitalario de los pacientes con COVID-19. **Material y métodos:** se revisaron 101 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) con diagnóstico de COVID-19 durante la segunda ola de la pandemia. Se conformó una base de datos y se realizó estadística descriptiva utilizando el programa GraphPad Prism versión 8. **Resultados:** el promedio de edad de los pacientes fue de 52.3 (± 11.9) años. Los pacientes recibieron de 4-5 medicamentos como tratamiento prehospitalario; los medicamentos que más se prescribieron fueron corticosteroides y antibióticos. **Conclusiones:** los pacientes con COVID-19 recibieron un gran número de medicamentos innecesarios durante la atención médica prehospitalaria; varios de ellos se prescribieron a pesar de la falta de evidencia científica sobre su uso y de las recomendaciones nacionales e internacionales para tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, tratamiento prehospitalario.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) descrita en diciembre de 2019 resultó en una pandemia con una incidencia rápidamente creciente. A más de dos años del surgimiento de la COVID-19 se han considerado

ABSTRACT. **Introduction and objective:** more than a year after the emergence of COVID-19, many drug therapies have been considered, all based on a critical evaluation of the emerging literature. The main objective of our study was to know the pre-hospitalary treatment of patients with COVID-19. **Material and methods:** we reviewed 101 clinical records of hospitalized patients at the Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas National (INER) diagnosed with COVID-19 during the second wave of the pandemic. A database was created, and descriptive statistics were performed using the software GraphPad Prism version 8. **Results:** the mean age of the patients was 52.3 (± 11.9) years. Patients received 4-5 medications as pre-hospital treatment; the most commonly prescribed medications were corticosteroids and antibiotics. **Conclusions:** COVID-19 patients received a large number of unnecessary medications during pre-hospital medical care; several of them were prescribed despite the lack of scientific evidence on their use and the national and international recommendations for treating the disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pre-hospitalary treatment.

muchas terapias farmacológicas para su tratamiento y ha sido necesario actualizar con frecuencia las prácticas sobre su uso con base en una evaluación crítica de la literatura emergente. Las prácticas relacionadas con la evaluación y el tratamiento de la COVID-19 durante los primeros seis meses de la pandemia tuvieron amplias variaciones en todo el mundo. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad se ajustaron las medidas de soporte: los pacientes con enfermedad leve por lo general se recuperaban en casa, con cuidados mínimos y aislamiento, mientras que los pacientes con enfermedad moderada debían ser monitoreados frecuentemente, y en ocasiones hospitalizados,¹ debido a que podían progresar a una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica y requerir soporte ventilatorio prolongado.²

Correspondencia:

Dra. Laura Elena Carreto-Binaggi

Correo electrónico: lecarreto@iner.gob.mx

Recibido: 12-XII-2021; aceptado: 27-VII-2022.

Citar como: Soriano-Hernández DC, Juárez-Carmona D, González Y, Carreto-Binaggi LE. Tratamiento prehospitalario en COVID-19 atendidos en un hospital de referencia de la Ciudad de México. Neumol Cir Torax. 2022; 81 (2): 80-85. <https://dx.doi.org/10.35366/108493>

En un inicio, existió interés por el reposicionamiento de fármacos como la cloroquina e hidroxicloroquina, en ocasiones acompañadas por azitromicina, basado en reportes de ensayos clínicos aleatorizados con una muestra pequeña.^{3,4} Ambos fármacos se han utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes debido a sus efectos inmunomoduladores y particularmente por su acción sobre citocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina-1 (IL-1) y la IL-6.⁵ Su uso en COVID-19 se justificaba en los efectos antivirales que estos fármacos ejercen *in vitro* contra el SARS-CoV-2 y, en asociación con azitromicina, se sugirió que podría reducir la carga viral.^{3,4} En México, el 6 de junio de 2020 se publicaron las «Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19» donde se proponía el uso de estos fármacos.⁶ Con el paso del tiempo y la publicación de estudios internacionales, se observó que no había ningún efecto beneficioso de la cloroquina o la hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19.^{7,8} El ensayo clínico RECOVERY (por su nombre en inglés, *Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy*) mostró que la hidroxicloroquina no disminuyó la mortalidad en los pacientes hospitalizados en comparación con el tratamiento estándar (medidas de sostén).⁹ El 23 de diciembre de 2020 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés, *Infectious Diseases Society of America*) modificó sus guías para desestimar el uso de hidroxicloroquina más azitromicina como una recomendación fuerte, con evidencia de certeza moderada.¹⁰

Inicialmente se sugirió también el uso de glucocorticoides debido a la preocupación por la presencia de un estado hiperinflamatorio que provoca las manifestaciones graves de la COVID-19, y además se investigaron otras terapias inmunomoduladoras. Se propusieron varias intervenciones terapéuticas para mitigar la lesión orgánica inflamatoria en esta neumonía viral y se debatió ampliamente el valor de los glucocorticoides.¹¹ Un ensayo que incluía el uso de un ciclo corto de metilprednisolona mostró efecto beneficioso únicamente en pacientes mayores de 60 años con COVID-19 grave; sin embargo, seguía existiendo incertidumbre sobre el uso de los glucocorticoides.¹² Después, el ensayo RECOVERY reportó que la dexametasona redujo la mortalidad entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, a pesar de que el beneficio se limitó a los pacientes que recibieron oxígeno suplementario, siendo mayor entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica.¹³ En su actualización de septiembre de 2020, la IDSA agregó a la dexametasona como una recomendación con una evidencia de certeza moderada;¹⁰ no obstante, este fármaco no mejoró el pronóstico de los pacientes que no recibieron oxígeno suplementario y podía tener efectos indeseables, por lo tanto, no se recomienda para el tratamiento de COVID-19 leve o moderada.¹

El uso de la ivermectina se evaluó de forma empírica en estudios no controlados para COVID-19,¹⁴ y posteriormente su uso no se recomendaba fuera del contexto de un ensayo clínico.¹⁰ El 31 de marzo de 2021 la Organización Mundial de la Salud publicó una advertencia sobre el uso inadecuado de la ivermectina para el tratamiento de COVID-19, considerando la falta de evidencia científica acerca de su eficacia y seguridad en el tratamiento de esta enfermedad.¹⁵

Los antimicrobianos se han utilizado de manera excesiva durante la pandemia de COVID-19. Algunos, como la doxiciclina, por la suposición de que sus efectos intracelulares podrían reducir la replicación viral, así como evitar el daño celular y la expresión de moléculas inflamatorias.¹⁶ Otros, como los macrólidos, por su potencial efecto inmunomodulador¹⁷ que pudiera contrarrestar el proceso inflamatorio exagerado de la COVID-19, se han utilizado de forma individual y en combinación con otros fármacos.⁴ En la actualidad, sólo se recomienda el uso de antibióticos cuando exista evidencia clínica y/o microbiológica de una infección bacteriana asociada a la neumonía por SARS-CoV-2 y deben considerarse esquemas cortos de tratamiento.¹

Considerando las guías clínicas sobre el uso de diversos fármacos contra la COVID-19, el objetivo de este estudio fue describir los medicamentos que se indicaron de manera ambulatoria (antes de la hospitalización) a los pacientes atendidos en el INER durante el segundo repunte de casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 101 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) con diagnóstico de COVID-19, durante el período de abril a septiembre de 2021, cuando se presentó un repunte de casos, de acuerdo con la información de la Dirección General de Epidemiología de México. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al INER, que firmaron el consentimiento informado (los pacientes o sus familiares) y que tenían el expediente completo para su revisión. Se realizó un muestreo por conveniencia.

Se recolectaron datos demográficos de los pacientes, antecedentes patológicos, días de evolución y síntomas de la enfermedad y el desenlace al egreso hospitalario; se conformó una base de datos y se realizó estadística descriptiva utilizando el programa GraphPad Prism, versión 8. Se analizaron los tratamientos que los pacientes recibieron de manera ambulatoria (antes de la hospitalización) para determinar si había asociación con la defunción o el egreso por mejoría de los pacientes. Los medicamentos se separaron por grupo de fármacos y posteriormente se realizó la prueba U de Mann-Whitney (no paramétrica) para determinar si

existían diferencias entre los grupos; se consideró significativa una $p \leq 0.05$. También se describió la frecuencia de indicación, lo cual se refiere al número de veces que fue indicado un medicamento, pues a algunos pacientes les recetaron el mismo fármaco en varias ocasiones diferentes durante su evolución.

Este proyecto siguió las consideraciones éticas mencionadas en la Declaración de Helsinki,¹⁸ en su última actualización en Fortaleza, Brasil, y forma parte del protocolo E08-20, aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INER. Se mantuvo la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

RESULTADOS

En la *Tabla 1* se resumen las características demográficas de la población de estudio. De los 101 pacientes estudiados, el promedio de edad fue 52.3 años (± 11.9); 55% de los pacientes fueron egresados por mejoría, mientras que 39% falleció. La mayoría de los pacientes tenía como antecedente patológico la obesidad (50.5%), seguida de hipertensión arterial sistémica (36.6%) y diabetes *mellitus* (26.7%). El promedio de días que estuvieron hospitalizados fue 10.9 días. Entre los síntomas referidos principalmente por los pacientes o sus familiares se encontraron fiebre (60.4%), mialgias (45.5%) y cefalea (40.6%). El síntoma respiratorio referido más frecuentemente por los pacientes o sus familiares fue la disnea (83.2%); los síntomas gastrointestinales fueron los menos frecuentemente referidos, entre ellos la diarrea (9.9%), dolor abdominal (3.0%) y vómito (2.0%). A su ingreso, los pacientes presentaban una saturación de oxígeno promedio de 63% (± 18.4).

En la *Tabla 2* se muestran los distintos fármacos utilizados para el tratamiento ambulatorio de la infección por SARS-CoV-2 agrupados según la función de cada tipo de fármaco, por ejemplo, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, etcétera. Algunos medicamentos se agruparon bajo el nombre de «vías aéreas», a pesar de tener diversos mecanismos de acción, considerando que su utilidad radica en mejorar el proceso ventilatorio del paciente. En la tabla también se detalla la cantidad de veces que cada medicamento fue indicado y el número de pacientes en los que se prescribió.

Los pacientes recibieron entre cuatro y cinco medicamentos como tratamiento prehospitalario. Los medicamentos que se prescribieron con mayor frecuencia fueron los corticosteroides y antibióticos. La dexametasona fue el corticosteroide más prescrito (47 pacientes); mientras que, en el grupo de los antibióticos, la azitromicina se encontró en primer lugar (31 pacientes), seguida de ceftriaxona (25 pacientes), levofloxacino (15 pacientes) y claritromicina (11 pacientes).

Tabla 1: Características demográficas de la población estudiada, N = 101.

	n (%)
Características demográficas	
Edad*	52.3 \pm 11.9
Índice de masa corporal (kg/m ²)	31.6 \pm 6.1
Fallecimientos	40 (39.6)
Egresos por mejoría	55 (54.5)
Egresos por traslado/voluntarios	1 (1.0)
Antecedentes patológicos	
Obesidad [‡]	51 (50.5)
Hipertensión arterial sistémica	37 (36.6)
Diabetes <i>mellitus</i>	27 (26.7)
Alcoholismo	7 (6.9)
Enfermedad pulmonar [§]	16 (15.8)
Enfermedad cardíaca [¶]	4 (4.0)
Enfermedad renal	2 (2.0)
Enfermedad hepática	1 (1.0)
Días de evolución*	10.9 \pm 5
Síntomas	
Fiebre	61 (60.4)
Cefalea	41 (40.6)
Mialgias	46 (45.5)
Artralgias	42 (41.6)
Ataque al estado general	75 (74.3)
Disnea	83 (83.2)
Tos	52 (52.5)
Rinorrea	11 (10.9)
Odinofagia	31 (30.7)
Diarrea	10 (9.9)
Dolor abdominal	3 (3.0)
Hiporexia	16 (15.8)
Vómitos	2 (2.0)
Disosmia	11 (10.9)
Saturación de oxígeno al ingreso*	63% (\pm 18.4)

* Media \pm desviación estándar.

[‡] Obesidad se definió como índice de masa corporal > 30, de acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud.

[§] Cuatro pacientes presentaban tos crónica, cuatro neumopatía obstructiva crónica, dos neumonía intersticial inespecífica, dos enfermedad intersticial, uno fibrosis pulmonar y uno asma.

[¶] Los cuatro pacientes presentaban insuficiencia cardíaca crónica.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fueron el tercer grupo de fármacos que más se prescribió de manera ambulatoria para el tratamiento de COVID-19; a un total de 41 personas se les prescribió paracetamol, mientras que a 20 se les administró ibuprofeno. En menor proporción se realizó la prescripción de antihistamínicos y anticoagulantes; la enoxaparina fue el anticoagulante con mayor frecuencia de indicación (nueve pacientes). Los pacientes o sus familiares también refirieron prescripción de broncodilatadores, e incluso a cuatro pacientes se les indicó algún inmunomodulador.

Tabla 2: Medicamentos indicados en la población estudiada para manejo ambulatorio de la infección por SARS-CoV-2, N = 101.

Fármaco	Frecuencia de indicación	Número de pacientes, (%)
Antibióticos		
Azitromicina	31	31 (30.7)
Ceftriaxona	25	25 (24.7)
Levofloxacino	15	15 (14.9)
Clarithromicina	11	11 (10.9)
Amikacina, amoxicilina	4	7 (6.9)
Cefixima, cefalexina, moxifloxacino, penicilina, cefotaxima	2	10 (9.9)
Eritromicina, lincomicina, ciprofloxacino, nitrofurantoína, bencilpenicilina, ampicilina, ertapenem, clindamicina, norfloxacino, cefuroxima, cefalotina	1	8 (7.9)
AINE		
Paracetamol	41	41 (40.6)
Ibuprofeno	20	20 (19.8)
Aspirina	12	12 (11.9)
Metamizol	10	10 (9.9)
Naproxeno	3	3 (2.9)
Meloxicam	2	2 (1.9)
Nimesulida, clonixinato de lisina, serratiopeptidasa, diclofenaco	1	4 (3.9)
Vías aéreas		
Ambroxol	12	12 (11.9)
Acetilcisteína	5	5 (4.9)
Bromuro de ipratropio + salbutamol	4	4 (3.9)
Salbutamol	6	6 (5.9)
Doxofilina, bromhexina, dextrometorfano, levodropropizina, teofilina, benzonatato	1	6 (5.9)
Corticosteroides		
Dexametasona	47	47 (46.5)
Prednisona	14	14 (13.8)
Budesonida/formoterol, budesónida/bromuro de ipratropio	4	8 (7.9)
Beclometasona, betametasona	3	7 (6.9)
Metilprednisolona	2	2 (1.9)
Deflazacort/salmeterol/propionato de fluticasona, dexametasona + bromuro de ipratropio/ salbutamol, fluticasona	1	3 (2.9)
Antihistamínicos		
Loratadina	3	3 (2.9)
Clorfenamina	2	2 (1.9)
Anticoagulantes		
Enoxaparina	9	9 (8.9)
Rivaroxabán	4	4 (3.9)
Apixabán	4	4 (3.9)
Heparina	3	3 (2.9)
Dabigatránn	1	1 (0.9)
Clopidogrel	1	1 (0.9)
Antivirales		
Oseltamivir	18	18 (17.8)
Lopinavir/ritonavir	2	2 (1.9)
Amantadina, aciclovir, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir	1	3 (2.9)
Inmunomoduladores		
Interferón beta, gammaglobulina, pidotimod, tocilizumab	1	4 (3.9)

AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 ha generado dificultades en la atención de los pacientes, en un principio debido al desconocimiento del virus y de la enfermedad propiamente, así como por el incremento súbito de casos en todos los países, que en ocasiones sobrepasaron las capacidades de los distintos sistemas de salud en el mundo. Con el tiempo surgieron guías de tratamiento basadas en recomendaciones de los países que manejaron los primeros casos de esta enfermedad. Al inicio, estas recomendaciones incluían medicamentos utilizados en diversas infecciones virales y antiinflamatorios en general, y después se consideraron puntos clave observados en los pacientes graves, como la inflamación sistémica y las alteraciones en la coagulación.

Al comenzar la segunda ola de la pandemia por COVID-19, ya se contaba con información suficiente respecto a la efectividad de algunos de los fármacos de reposicionamiento para uso de emergencia en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Con base en los estudios clínicos, las guías de práctica clínica se modificaron, descartando la efectividad del uso de la cloroquina o la hidroxicloroquina, la combinación de la hidroxicloroquina con azitromicina y de la ivermectina.¹⁰ Aunque se observó que el uso de la dexametasona reduce la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19, se restringió su utilidad únicamente para los pacientes que requieren oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica.¹³

En esta revisión, se evaluó el seguimiento de las recomendaciones en las guías para el tratamiento de la COVID-19, con un enfoque en la atención primaria prehospitalaria y se evaluó si existía una correlación con el desenlace de los pacientes atendidos en el INER. Se observó que a pesar de las recomendaciones existentes para el tratamiento de los pacientes con COVID-19, se prescribieron dexametasona y prednisona en la mitad de los pacientes durante la atención primaria que recibieron antes de ingresar al INER. También se observó la prescripción de antibióticos sin evidencia de infección bacteriana, siendo la azitromicina el más comúnmente utilizado.

No se observaron diferencias en el desenlace de los pacientes a quienes se les prescribieron esteroides antes de la hospitalización en comparación con los que no los recibieron. Estos resultados concuerdan con la revisión de Annane, donde el uso de glucocorticoides no se asoció con un mayor riesgo de infección bacteriana o un retraso en la eliminación del virus.¹⁹

Un dato interesante que encontramos en este estudio es que todos los tipos de medicamentos se aplicaron en pacientes que inicialmente tenían un cuadro con síntomas leves y, aparentemente, no evitaron que los pacientes de-

sarrollaran un cuadro grave que requiriera hospitalización, considerando que todos ellos ingresaron al INER para su atención médica. Sin embargo, una de las limitaciones del estudio es la dificultad de analizar el efecto del tratamiento prehospitalario sobre el tratamiento hospitalario y el desenlace de los pacientes, considerando que encontramos un gran número de variables referentes a la cantidad y tipo de medicamentos utilizados, así como las variables propias de los individuos, como edad, sexo y presencia de comorbilidades, que en conjunto pueden contribuir a la evolución de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Ante la falta de un tratamiento específico contra el virus de SARS-CoV-2, y la variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo la gravedad del cuadro clínico, es importante seguir las recomendaciones de instancias de salud nacionales e internacionales, que se basan en la evidencia científica más recientemente generada, y que consideran distintos grupos poblacionales para su elaboración. El uso de fármacos de reposicionamiento ha sido una opción comúnmente utilizada en la práctica clínica. No obstante, el desconocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y la incapacidad de predecir el desenlace de cada paciente no debe ser un motivo para abusar de medicamentos innecesarios, como los antibióticos, que involucra otros problemas de importancia en la salud pública mundial, como la resistencia bacteriana. No es conveniente exceder el uso de otros fármacos que han demostrado utilidad en un grupo específico de pacientes, como los esteroides, pues su uso indiscriminado podría tener consecuencias desfavorables en el desenlace clínico. Además, se deben considerar los efectos adversos de todos los fármacos, especialmente cuando se utilizan en combinación; su uso debe ser prudente en pacientes con una enfermedad que aún continúa en estudio a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-1766. doi: 10.1056/nejmcp2009249.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov.* 2020;6(16):6-9. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

5. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):145-153. doi: 10.1007/s12016-010-8243-x.
6. Secretaría de Salud. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. Coronavirus. gob.mx. Published online 2020:1-8.
7. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/nejmoa2019014.
8. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
9. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
10. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa478.
11. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
12. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-revillas F, Gómez-Barquero J. GLUCOCOVID : a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. Published online 2020:1-24.
13. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/nejmoa2021436.
14. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA AF. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: a randomised controlled double blind dose response study in Lagos. Published online 2021. doi: doi.org/10.1101/2021.01.05.21249131.
15. World Health Organization. La OMS desaconseja usar ivermectina para tratar la COVID-19 si no es en ensayos clínicos. Tratamiento de la COVID-19 con ivermectina.
16. Sagris M, Kokkinidis DG, Lempesis IG, et al. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4):565-575. doi: 10.31083/J.RCM.2020.04.264.
17. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106053. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106053.
18. Association WM. World medical association declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA - J Am Med Assoc.* Published online 2013:2013-2016. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>
19. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *J Intensive Med.* 2021;1(1):14-25. doi: 10.1016/j.jointm.2021.01.002.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.