

Artículos originales

Tratamiento de COVID-19 en Panamá. La historia del inicio, estudio PanaCovid2020

[Treatment of COVID-19 in Panama. The story of the beginning, PanaCovid2020 study]
Olmedo Villarreal¹, Lorena Itzel Noriega^{2,10}, Milton Alvear³, Elsa Rueda Borrero², Eric Guevara², Rafael Rodríguez-Osorio⁴, Rocío Arroyo⁵, Edgardo Brid⁶, Alexander Díaz⁷, Lidia Bernal⁸, Tarsicio Perea², Lisbeth López², Julio Toro-Lozano⁹

¹Hospital Irma Lourdes Tzanetatos, Panamá Este, Rep. de Panamá; ²Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Ciudad de Panamá, Rep. de Panamá; ³Complejo Hospitalario Dr. Manuel Amador Guerrero, Provincia de Colón, Rep. de Panamá; ⁴Neumoclinic, Ciudad de David, Provincia de Chiriquí, Rep. de Panamá; ⁵Hospital Regional Rafael Hernández, Ciudad de David, Provincia de Chiriquí, Rep. de Panamá; ⁶Hospital Anita Moreno, Ciudad de la Villa, Provincia de Los Santos, Rep. de Panamá; ⁷Hospital Regional del Oriente Chiricano, Provincia de Chiriquí, Rep. de Panamá; ⁸Hospital Nicolás Solano, Panamá Oeste, Rep. de Panamá; ⁹Policlínica Don Alejandro de la Guardia Hijo, Caja de Seguro Social, Panamá, Rep. de Panamá; ¹⁰CEDITER - Centro de diagnóstico y tratamiento de enfermedades respiratorias.

Palabras Claves

COVID-19, hidroxycloquina, azitromicina, inmunoglobulina, SARS-CoV-2, corticoides, terapia combinada.

Keywords:

COVID-19, hydroxychloroquine, azithromycin, immunoglobulin, SARS-CoV-2, corticosteroids, combined therapy.

Correspondencia

Lorena Itzel Noriega
lonoriega@gmail.com

Recibido

12 de septiembre de 2022

Aceptado

10 de noviembre de 2022

Publicado

27 de enero de 2023

Uso y reproducción

Publicación de acceso libre con licencia CC BY 4.0.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado de los pacientes. Este trabajo fue avalado por el Comité Nacional de Bioética de la Investigación en Panamá.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

Resumen

Antecedentes En Panamá, durante los primeros cinco meses de pandemia, se reportaron 65,256 casos y 1,421 fallecimientos por COVID-19. Los tratamientos utilizados en pacientes hospitalizados durante este periodo fueron variando en la medida que surgía evidencia científica. Metodología Presentamos un estudio multicéntrico observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo de la terapéutica administrada en pacientes hospitalizados con COVID-19 en siete centros estatales de la República de Panamá, entre el 1 de marzo al 31 de julio de 2020. Se analizó el resultado de recuperado o fallecido en relación al uso de hidroxycloquina, heparinas y esteroides. Resultados Se revisaron 837 expedientes. 60.7% pacientes eran hombres y la mediana de edad fue 53.6 años. Los tratamientos más utilizados fueron heparinas 84.7%, esteroides sistémicos 76.5%, azitromicina 65.5% e hidroxycloquina en 41.1%. La frecuencia de uso de oxigenoterapia fue de cánula nasal 73.2%, máscara facial con reservorio 39%, cánula de alto flujo 8.9%, ventilación mecánica no invasiva 11.1% y ventilación invasiva en el 15.3%. Los esteroides mostraron mayor tasa de recuperación (OR 1.72 [1.16-2.54]). Conclusiones El reto de abordar una nueva enfermedad, sin tratamiento conocido, con evolución y desenlace variable, llevó a la comunidad médica a utilizar medicamentos empíricos con potencial terapéutico incierto. Destacamos que desde muy temprano se administró esteroides sistémicos, heparinas y tocilizumab; actualmente con beneficios para pacientes con requerimientos de hospitalización. Además, se empleó técnicas de oxigenación, como la cánula de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva, con dudosa efectividad; pero que hoy ya tienen un rol estudiado en la falla respiratoria por COVID-19.

Abstract

Background: In Panama, during the first five months of the pandemic, 65,256 cases and 1,421 deaths due to COVID-19 were reported. The treatments used in hospitalized patients during this period varied as scientific evidence emerged. Methodology: We present a retrospective, descriptive, cross-sectional, observational, descriptive, multicenter study of the therapeutics administered in hospitalized patients with COVID-19 in seven state centers in the Republic of Panama, between March 1 and July 31, 2020. The outcome of recovered or deceased was analyzed in relation to the use of hydroxychloroquine, heparins and steroids. Results: A total of 837 files were reviewed. 60.7% of patients were men and the median age was 53.6 years. The most commonly used treatments were heparins 84.7%, systemic steroids 76.5%, azithromycin 65.5% and hydroxychloroquine in 41.1%. The frequency of oxygen therapy use was nasal cannula 73.2%, face mask with reservoir 39%, high-flow

cannula 8.9%, noninvasive mechanical ventilation 11.1% and invasive ventilation in 15.3%. Steroids showed higher recovery rate (OR 1.72 [1.16-2.54]). Conclusions: The challenge of dealing with a new disease, without known treatment, with variable evolution and outcome, led the medical community to use empirical drugs with uncertain therapeutic potential. We highlight the early administration of systemic steroids, heparins and tocilizumab; currently with benefits for patients requiring hospitalization. In addition, oxygenation techniques were used, such as high-flow cannula and noninvasive mechanical ventilation, with doubtful effectiveness, but which today have a studied role in respiratory failure due to COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID-19 ha infectado y generado la muerte a millones de personas en todo el mundo [1]. En Panamá, durante los primeros 5 meses de pandemia, entre marzo y julio del 2020, se reportaron 65,256 mil casos y 1,421 fallecimientos por esta infección [2].

A medida que evolucionó la comprensión de la enfermedad a nivel clínico, el enfoque del tratamiento también tuvo cambios rápidos, sobre todo al ser una entidad infecciosa capaz de producir cuadros severos y muerte, se utilizaron diferentes terapias en la medida que surgía alguna evidencia al respecto, por ejemplo: terapias con potencial antiviral que incluyeron cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, remdesivir, azitromicina; inhibidores de proteasas como lopinavir/ritonavir; terapia inmunomoduladora de anticuerpos monoclonales como el tocilizumab; esteroides sistémicos; terapia antitrombótica; terapia inmunitaria como plasma convaleciente e inmunoglobulinas, así como terapias complementarias como vitamina C y vitamina D [3–6].

Al inicio en nuestro país, las terapias consideradas, estaban basadas en las “Recomendaciones de atención intrahospitalaria de pacientes con COVID-19”, que se crearon con la participación de 32 sociedades médicas y se actualizaban cada 2 semanas, en la medida que surgía nueva evidencia. Las mismas estaban avaladas por el Ministerio de Salud y fue un documento de trabajo que se compartió entre médicos e instituciones, y en actividades de capacitación virtuales, pero que no fueron publicadas. La última fue la versión 6.0 del 20 de diciembre del 2020.

El objetivo del presente trabajo es describir la utilización de los tratamientos intrahospitalarios disponibles en centros médicos de referencia a nivel nacional en los primeros 5 meses de la pandemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio, transversal, descriptivo, retrospectivo, que incluyó pacientes mayores de 18 años, ingresados en siete hospitales de la República de Panamá, entre el 1 de marzo del 2020 al 31 de julio del mismo año. Los centros estaban ubicados en la capital, costa atlántica, centro y región occidental del país. Los

hospitales de la Caja de Seguro Social: Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Ciudad de Panamá, Hospital Irma De Lourdes Tzanetatos, Ciudad de Panamá; Complejo Hospitalario Dr. Manuel Amador Guerrero, Provincia de Colón; Hospital Regional de David, Provincia de Chiriquí. Hospitales del Ministerio de Salud: Hospital Anita Moreno, Provincia de Los Santos, Hospital Regional del Oriente Chiricano, Provincia de Chiriquí, Hospital Nicolás Solano, Provincia de Panamá Oeste.

Fueron incluidos los pacientes que tuvieran prueba de reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) con resultado “Detectado” para SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea y que hubiesen completado la hospitalización, ya sea por egreso hospitalario o fallecimiento. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos de la Oficina de Registros Médicos de cada centro y se capturaron todos los medicamentos utilizados para COVID-19 consignados en las órdenes médicas, así como en el formulario de enfermería durante toda la hospitalización.

Para su análisis, se agruparon los casos en estadios I a III basados en la clasificación de Hasan et al., definiendo como estadio I a los casos leves o infección temprana (síntomas leves como tos, fiebre y malestar general); el estadio II a casos moderados con afección pulmonar, manifestada por disnea, o hipoxemia (se utilizó saturación en aire ambiente menor del 94%) o anormalidad radiográfica; y el estadio III severo, con falla respiratoria que ameritó tratamiento soporte ventilatorio invasivo o no invasivo [7].

El universo lo constituyó el total de pacientes hospitalizados por COVID-19 en los siete hospitales participantes, la muestra se calculó utilizando la fórmula para una población desconocida, con un nivel de confianza del 95% y un error del 5%, obteniéndose una muestra mínima de 384 pacientes. El muestreo fue por método aleatorio simple y el reclutamiento se realizó continuo y a conveniencia.

Los datos obtenidos fueron centralizados para el registro en una base de datos creada para este estudio, utilizando el programa SPSS versión 23 (IBM Estadísticas de SPSS). En este mismo programa se hicieron los análisis correspondientes entre variables.

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó la media y para las cualitativas frecuencias absolutas y relativas. Se evaluó cada terapia utilizada y su relación con el desenlace final del paciente, realizando luego un análisis bivariado en donde las variables se contrastaron con categorías dicotómicas y se utilizó el parámetro estadístico "p" para determinar la asociación estadística con un nivel de significancia $<0,05$ y chi cuadrado para las variables cualitativas.

RESULTADOS

En el estudio fueron incluidos 837 pacientes, 60.7% eran hombres y 39.3% mujeres. La media de edad fue de 53.6 años (DE ± 16.4). El 81.9% de la muestra estudiada corresponde a pacientes que egresaron a su domicilio y el 18.1% de pacientes que fallecieron.

La Tabla N° 1 muestra que los tratamientos farmacológicos más utilizados, clasificados por estadio de la enfermedad. A manera general, los administrados con mayor

frecuencia fueron las heparinas 84.7%, los esteroides sistémicos 76.5% (dexametasona en mayor proporción que la metilprednisolona), azitromicina 65.5%, otros antibióticos 43.1%, e hidroxiquina 41.1%. Con respecto a la terapia con oxígeno, se brindó de la siguiente manera: cánulas de oxígeno 73.2%, máscara facial con reservorio 39%, oxígeno con dispositivo de alto flujo 8,9%, ventilación no invasiva con máscaras 11.1% y ventilación invasiva se utilizó en el 15.3%. Hacemos la observación que los pacientes podían pasar de una interfaz a otra y usar varios tipos a lo largo de su curso hospitalario.

La Tabla N°2 muestra una comparación entre los pacientes que recibieron o no alguno de los tratamientos más usados en el periodo de estudio: Hidroxiquina (HCQ), esteroides sistémicos, heparina, así como también la combinación de heparina con esteroides. Estas variables se contrastaron con la condición final del paciente (recuperado o fallecido); encontrándose para la hidroxiquina un OR de 0,91; para esteroides sistémicos 1.72, heparinas 1.07 y la combinación de heparina y esteroides un OR de 1.71.

Tabla 1. Características de los pacientes de acuerdo a comorbilidad, tratamiento recibido y desenlace.

Características	Frecuencia Total n/total (%)	Estadio I leve	Estadio II moderada	Estadio III severa
Total n (%)	837 (100)	180 (21.5)	589 (70.3)	68 (8.1)
Media de Edad (DE)	53.6 (± 16.4)	51	54	60
Sexo, n (%)				
- Masculino	508 (60.7)	99(18.3)	363(58.4)	46(9)
- Femenino	329 (39.3)	81(21.5)	226(59.5)	22(6.6)
Tratamiento farmacológico				
Hidroxiquina	342/832 (41.1)	60(14.6)	239(61.1)	43(24.2)
Azitromicina	546/833 (65.5)	96(20.3)	393(67.9)	57(11.7)
Lopinavir/Ritonavir	138/831 (16.6)	23(13)	102(55.7)	13(31.1)
Esteroides sistémicos	635/830 (76.5)	104(15.1)	479(75.1)	52(9.7)
Heparina	701/828 (84.7)	135(23.9)	509(67.9)	57(8.1)
Tocilizumab	115/833 (13.8)	3(3.4)	99(85.2)	13(11.3)
Inmunoglobulina	96/833 (11.5)	3(2)	75(79.1)	18(18.7)
Ivermectina	80/832 (9.6)	15(28.7)	60(65)	5(6.2)
Vitamina D	58/833 (7)	5(8.6)	40(68.9)	13(22.4)
Vitamina C	117/830 (14.1)	21(18.8)	68(57.2)	28(23.9)
Antibiótico	359/833 (43.1)	91(23.9)	239(66.2)	29(9.7)
Terapia con oxígeno				
Cánulas nasales	610/833 (73.2)	121(34)	464(61.8)	25(4)
Máscara facial con reservorio	326/836 (39.0)	33(9.5)	266(79.1)	27(11.3)
Alto flujo	74/836 (8.9)	8(10.8)	53(66.2)	13(22.9)
Ventilación no invasiva	93/836 (11.1)	5(5.3)	82(88.1)	6(6.4)
Ventilación invasiva	128/837 (15.3)	4(2.3)	70(51.5)	54(46)
Egresos	684 (81.9)	167(22.6)	489(59.8)	28(4)
Fallecimientos	151 (18.1)	13(5.9)	98(53.6)	40(26.4)

Tabla 2. Comparación de los diferentes tipos de tratamiento y la condición final del paciente.

Tratamiento	Categoría	Condición final del paciente		X ²	OR
		Recuperado	Fallecido		
Hidroxicloroquina	Sí	277	64	0.26	0.91 (0.64-1.30)
	No	404	85		
Esteroides sistémicos	Sí	534	100	7.45	1.72 (1.16-2.54)
	No	146	47		
Heparinas	Sí	574	125	0.07	1.07 (0.66-1.74)
	No	103	24		
Combinación heparina/esteroides	Sí	478	93	3.24	1.71 (0.95-3.10)
	No	51	17		

DISCUSIÓN

Este estudio describe los tratamientos que recibió una muestra de 837 pacientes hospitalizados en siete hospitales estatales por COVID-19 a lo largo del territorio panameño. A pesar de la poca evidencia en ese momento, el grupo de las heparinas y los esteroides sistémicos fueron los más utilizados; siendo los últimos, asociados a mayor tasa de recuperación. Posteriormente en el ensayo RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy), se encontró que la dexametasona causaba una mejora significativa en los resultados de los pacientes infectados con asistencia respiratoria. En los pacientes ventilados, el tratamiento con dexametasona redujo las muertes en un 35% (OR 0,65 [IC 95%: 0,48 a 0,88]; $p = 0,0003$), y en pacientes que reciben oxigenoterapia, las muertes disminuyeron en un 20% (OR 0,80 [0,67 a 0,96]; $p = 0,0021$). No hubo mejoría en los pacientes que no requirieron soporte respiratorio (OR 1,22 [0,86 a 1,75]; $p = 0,14$) [8].

Las guías actualizadas al 2022 del National Institute of Health (NIH), recomiendan el uso de esteroides, en particular la dexametasona, en pacientes hospitalizados que requieran oxígeno por alguna modalidad, baja o altas dosis, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) [6].

Hoy se sabe que en pacientes hospitalizados con COVID-19 hay un riesgo aumentado de eventos trombóticos, presentando una prevalencia global de embolia pulmonar del 14,1% y mortalidad hospitalaria en el 22,5% [9–11], por lo que se recomienda la administración de dosis profiláctica de anticoagulación sin importar el requerimiento de oxigenoterapia [6]. En nuestro grupo de pacientes estudiados, el 84,7% recibió algún tipo de profilaxis con heparina.

Uno de los medicamentos que más controversia causó por ser de los primeros en mencionarse como opción terapéutica fue la cloroquina e hidroxicloroquina. La hidroxicloroquina, un fármaco utilizado comúnmente para tratar la malaria y enfermedades reumatológicas, fue propuesta como alternativa para el tratamiento de la enfermedad

producida por el SARS-CoV-2 [5,6,12]. El 41,1% de nuestros casos la utilizó y no encontramos diferencia estadísticamente significativa con relación a su uso y recuperación o muerte. Ensayos clínicos aleatorizados concluyen que entre adultos hospitalizados por COVID-19, el tratamiento con hidroxicloroquina comparado con placebo no mostró mejoría clínica significativa a los 14 días de hospitalización, por lo que estos hallazgos no apoyaban el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19 en esta población [13]. Actualmente las guías NIH no recomiendan Hidroxicloroquina para ninguna de las formas de COVID-19 [6].

También fue muy usada la azitromicina (AZ), un antimicrobiano del grupo de los macrólidos solo o como combinación con HCQ debido a algunas publicaciones que reportaran disminución de mortalidad en personas infectadas por SARS-CoV-2; sin embargo, un metaanálisis publicado después, señaló que la combinación de HCQ con AZT incrementó significativamente la mortalidad en estos pacientes [5,13]. En nuestro grupo estudiado, el 65% utilizó azitromicina (solo o en combinación con HCQ) y su uso no demostró impacto en el tiempo de recuperación. Además, llama la atención que incluso conociendo que se trataba de una infección viral, el 43,1% utilizó otro antibiótico. Creemos que ante el panorama clínico de pacientes críticamente enfermos y que empeoraban rápidamente, la desesperación llevó a la administración, y en cierta medida, abuso de los antibióticos, aumentando así el riesgo de resistencia microbiana a los productos disponibles. Esta práctica se dio en otros entornos y ameritó un llamado a la conciencia para el uso racional de antibióticos en COVID-19 [14,15].

El lopinavir/ritonavir se utilizó en el 16,6% de nuestros pacientes. Esta combinación de fármacos u otros inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no demostró beneficio sobre la atención estándar en estudios internacionales, y hoy en día, no aparece en las recomendaciones de tratamiento para COVID-19 [6,16].

El tocilizumab fue utilizado en el 13,8% de los pacientes del estudio, en todos los estadios de la enfermedad, siendo más utilizado en el estadio II o moderado (85,2%). El tocilizumab ha demostrado disminución en mortalidad de pacientes que requieren oxígeno a dosis altas y/o ventilación mecánica [17,18]. La guía actual del NIH recomienda uso de tocilizumab en pacientes con requerimientos de oxígeno [6].

La inmunoglobulina se utilizó en el 11,5% de los casos. Actualmente no hay evidencia de su efectividad en ningún grupo de pacientes [3,6].

Otro fármaco utilizado fue la ivermectina, medicamento antiparasitario que fue popular en la comunidad panameña e incluso, autoadministrada por los pacientes que tuvieron cuadros leves en casa. Inicialmente se reportó en un análisis retrospectivo de la ivermectina que la mortalidad por todas las causas era menor entre los pacientes del grupo de ivermectina que entre los pacientes del grupo de atención estándar. De hecho, en un punto de la pandemia fue aprobado por la FDA por sus hallazgos in vitro [19,20]. Sin embargo, ya no está incluida en las últimas recomendaciones de tratamiento para COVID-19 ambulatorio ni en hospitalizados [6].

En nuestra cohorte, se utilizó vitamina C y vitamina D, en el 14,1% y 7% de los casos, respectivamente. Evidencia extrapolada de estudios observacionales, los niveles bajos de vitamina D, se han asociado con un mayor riesgo de neumonía extrahospitalaria en adultos mayores y niños [18,19], que en pacientes críticos con Síndrome de Distrés Respiratorio (SDRA) inducido por sepsis que recibieron vitamina C, tuvieron menor mortalidad a los 28 días [20]. A la fecha no se recomienda de rutina uso de vitamina C o D, salvo que se haya demostrado su déficit en el paciente [21–24].

Con relación a la terapia con oxígeno, lo que más se utilizó fue cánula oxígeno, sin embargo, algunos pacientes utilizaron más de un dispositivo en su estancia hospitalaria e incluso algunos utilizaron todas las modalidades.

Al inicio existía temor en el uso de cánulas de alto flujo y de ventilación mecánica no invasiva, por la alta posibilidad de liberar aerosol y lo que se pensaba aumentaba el riesgo de contagio por COVID-19 a trabajadores de la salud, pero el rápido aumento de casos y la escasez de camas en unidades de cuidados intensivos, así como evidencia que empezaba a publicarse sobre la utilidad y seguridad de estos dispositivos, hizo que los empezáramos a colocar en Unidades de Cuidados Respiratorios Especiales, en nuestro medio denominadas UCRES, basados en la experiencia de otros lugares como España, donde las llaman Unidades de Cuidados Respiratorios Intermedios o UCRIS; obteniendo a largo plazo, buenos resultados sin contagios masivos del personal de salud. Estas unidades jugaron un rol crucial en el manejo de la pandemia y evitando el ingreso de más casos a cuidados intensivos [25–29].

CONCLUSIONES

Este estudio describe el tratamiento que recibieron los pacientes al inicio de la pandemia en nuestro país, y aun sin evidencia robusta, pero con datos preliminares, los medicamentos que más se utilizaron fueron los esteroides sistémicos y la heparina; los cuales hoy día, están ampliamente indicados en la terapia contra COVID-19.

En una cuarta parte de los casos estudiados se utilizó hidroxiclороquina, medicamento que estuvo incluido inicialmente dentro de las recomendaciones nacionales, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa, con relación a su uso y recuperación o muerte, en este estudio.

La ausencia de evidencia e incertidumbre, propició el excesivo uso de antibióticos en una enfermedad viral, lo que pudo contribuir a la aparición de cepas bacterianas resistentes.

Para la terapia con oxígeno se utilizaron múltiples dispositivos, el más frecuente fue la cánula nasal. Por la alta demanda de pacientes en falla respiratoria se utilizó también cánula de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva, en unidades de cuidados respiratorios especiales (UCRE), que fueron creadas durante la pandemia, con el objetivo de aliviar el flujo de pacientes hacia las unidades de cuidados intensivos.

El enfrentar a una nueva enfermedad sin tratamiento conocido y sin medidas de prevención como vacunas, llevó a un trabajo colaborativo de 32 especialidades médicas, que al revisar la literatura que surgía rápida y en gran cantidad, crearon y adaptaron las recomendaciones nacionales de tratamiento, documento utilizado para guiar el tratamiento farmacológico inicial de los casos hospitalizados por COVID-19 en los hospitales estatales del país.

REFERENCIAS

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Situation report [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- [2] Ministerio de salud de Panamá. BITÁCORA DEL EVENTO PANDÉMICO COVID-19. 2020 [cited 2022 Aug 14]; Available from: https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/general/bitacora_covid-19_segundo_cuatrimestre.pdf
- [3] Llover MN, Cols Jiménez M. Terapéutica en APS Estado actual de los tratamientos para la COVID-19 Puntos para una lectura rápida. Vol. 28. 2021.
- [4] Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. Vol. 50, Turkish Journal of Medical Sciences. Turkiye Klinikleri; 2020. p. 611–9.

- [5] Gautret P, Lagier JC, 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*. 2020 Jul 1;56(1).
- [6] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022 Aug 14]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- [7] Noriega-Aguirre L, Alvear M, Villarreal O, Rueda E, Rodríguez-Osorio R, Arroyo R, et al. ARTÍCULO ORIGINAL [Internet]. Available from: <https://orcid.org/0000-0001-6643-5910>
- [8] Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 25;384(8):693–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
- [9] Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29–30.
- [10] Gratz J, Wiegele M, Maleczek M, Herkner H, Schöchl H, Chwala E, et al. Risk of Clinically Relevant Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. 2021.
- [11] Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7).
- [12] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Eina S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Jun 1;57:279–83.
- [13] WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. [cited 2022 Aug 14]; Available from: [10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184)
- [14] Ginsburg AS, Klugman KP. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. Vol. 8, *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd; 2020. p. e1453–4.
- [15] Yusuf I, Sarkinfada F. Gaps in the implementation of covid-19 mitigation measures could lead to development of new strains of antimicrobial resistant pathogens: Nigerian perspective. Vol. 40, *Pan African Medical Journal. African Field Epidemiology Network*; 2021.
- [16] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 7;382(19):1787–99.
- [17] Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretti C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. Vol. 27, *Pulmonology. Elsevier Espana S.L.U*; 2021. p. 52–66.
- [18] Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. 2020.
- [19] Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther* [Internet]. 2021;28:434–60. Available from: <https://www.gofundme>.
- [20] Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun 1;178.
- [21] Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. Vol. 25, *Molecules (Basel, Switzerland)*. NLM (Medline); 2020.
- [22] Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C—An adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
- [23] Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutr Rev*. 2021 Feb 1;79(2):200–8.
- [24] Zemb P, Bergman P, Camargo CA, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M, et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Sep 1;22:133–4.
- [25] Wang Z, Wang Y, Yang Z, Wu H, Liang J, Liang H, et al. The use of non-invasive ventilation in COVID-19: A systematic review. Vol. 106, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2021. p. 254–61.
- [26] Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva*. 2020 Oct 1;44(7):429–38.
- [27] Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: Low risk of bio-aerosol dispersion. Vol. 55, *European Respiratory Journal. European Respiratory Society*; 2020.
- [28] Crimi C, Pierucci P, Renda T, Pisani L, Carlucci A. High-Flow Nasal Cannula and COVID-19: A Clinical Review. *Respir Care*. 2022 Feb 1;67(2):227–40.
- [29] Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. Vol. 67, *Canadian Journal of Anesthesia. Springer*; 2020. p. 1217–48.