

Una Revisión de los Protocolos I-MASK+, MATH+ y I-RECOVER

Una Guía para el Manejo de COVID-19

(Actualizada al 03 de Febrero de 2022)

Desarrollado y actualizado por Paul Marik, MD, FCP (SA), FRCP (C), FCCP, FCCM
para el Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)

Este es nuestro enfoque recomendado para COVID-19 basado en la mejor (y más reciente) literatura. Este es un tema muy dinámico; por lo tanto, actualizaremos la guía a medida que surja nueva información. Consulte el sitio web de FLCCC Alliance para obtener versiones actualizadas de este protocolo. www.flccc.net

Descargo de responsabilidad: La información de este documento se proporciona como una guía para los médicos de todo el mundo sobre la prevención y el tratamiento de COVID-19. Nuestra guía solo debe ser utilizada por profesionales médicos al formular su enfoque al COVID-19. Los pacientes siempre deben consultar con su médico antes de iniciar cualquier tratamiento médico.

La FLCCC Alliance™ está registrada como una organización sin fines de lucro 501 (c) (3).

I-MASK+
PROPHYLAXIS & EARLY OUTPATIENT
TREATMENT PROTOCOL FOR COVID-19

MATH+
HOSPITAL TREATMENT PROTOCOL
FOR COVID-19

I-RECOVER
MANAGEMENT PROTOCOL FOR
LONG HAUL COVID-19 SYNDROME

Actualizaciones en esta versión:

Figura 2: modificada para incluir hidroxicloroquina y eliminar anticuerpos monoclonales

Tabla 4: (antes Tabla 3) modificada para incluir pesos

Protocolo de tratamiento temprano en casa (I-MASK+): Adición de hidroxicloroquina al tratamiento de primera línea

Protocolo de tratamiento temprano en casa (I-MASK+): Eliminada recomendación de anticuerpos monoclonales

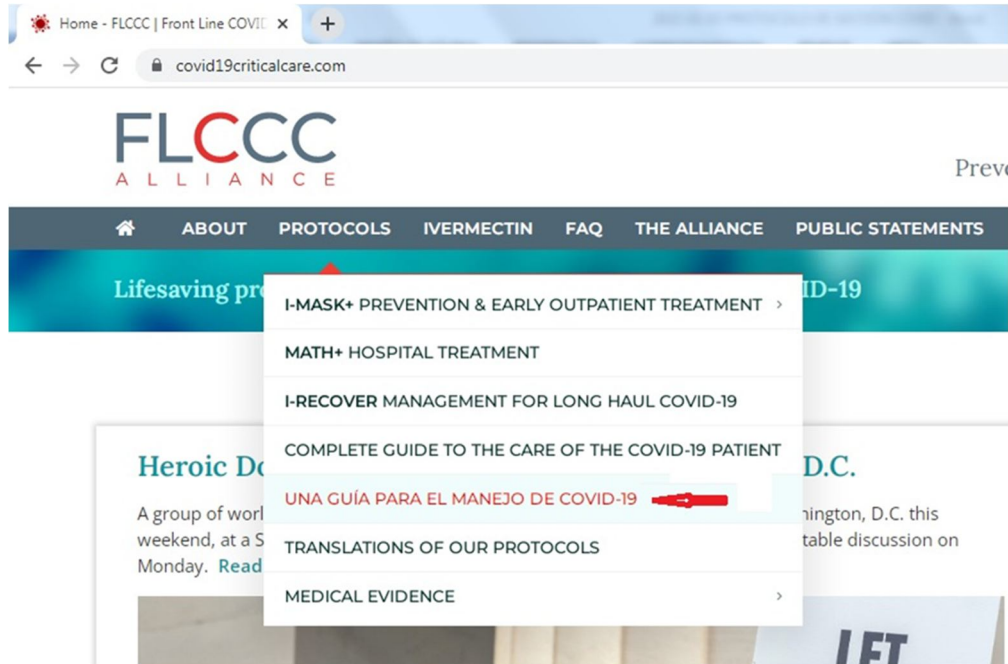
Se agregó una descripción sobre el tratamiento para pacientes Post Covid (Omicron)

Protocolo de tratamiento temprano en casa (I-MASK+): Molnupiravir no recomendado

Protocolo de tratamiento temprano en casa (I-MASK+): no se recomienda Paxlovid

NOTA DE LA TRADUCTORA

Los protocolos de FLCCC los consigues bajo el subtítulo "PROTOCOLS" en su página web <https://covid19criticalcare.com/>



Esta es la traducción al Español de:

"An overview of the MATH+, I-MASK+ and I-RECOVER Protocols. A Guide to the Management of COVID-19" versión del 03-Febrero-2022 que consigues, después de presionar "**Complete Guide to the Care of the Covid-19 Patient**", o en el siguiente link

<https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols-%E2%80%93-A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf>

La versión en Inglés se actualiza frecuentemente dada la nueva información que se deriva de las últimas publicaciones de estudios científicos. Encontrarás la fecha de cuando fue actualizado en la parte inferior del documento, por lo tanto te recomendamos que busques la última versión de este documento, en Inglés, y pocos días después encontrarás la versión actualizada en Español, con la misma fecha en la parte inferior en presionando donde dice "**Una Guía para el Manejo de Covid-19**", bajo la sección **PROTOCOLS**.

Para agilizar el proceso de actualización, la traducción en Español no incluirá las referencias bibliográficas en el texto principal, pero las mantendrá al final. Si quieres conocer de dónde sale alguna afirmación en específico del texto principal busca la versión en Inglés correspondiente a la misma fecha de publicación.

Indice

1. Introducción	5
1.1 El vacío de la verdad	5
1.2 Medicamentos con usos fuera de etiqueta	5
1.3 Descripción general del tratamiento de COVID-19	5
2. Profilaxis previa y posterior a la exposición (protocolo I-MASK +)	13
2.1 Componentes Principales del protocolo profiláctico I-MASK	13
2.2 Suplementos nutricionales	15
2.3 Protocolo de prevención en niños y adolescentes	18
3. Pacientes sintomáticos en casa (I-MASK + Protocolo de tratamiento temprano)	21
3.1 Tratamientos de primera línea	21
3.2 Tratamientos de segunda línea	23
3.3 Tratamientos opcionales y de beneficio incierto	24
3.4 Tratamiento post Covid (Omicron)	26
3.5 Manejo de pacientes pediátricos: CUIDADO DE NIÑOS	27
4. Pacientes con síntomas leves (en el piso / sala del hospital).	31
4.1 Terapias de primera línea	31
4.2 Tratamientos de segunda línea y opcionales	32
5. PROTOCOLO MATH + (para pacientes ingresados en UCI)	36
5.1 Componentes principales	36
5.2 Componentes de tratamiento adicionales	37
5.3 Tratamientos de segunda línea	38
5.4 Tratamientos opcionales y aquellos de beneficio incierto	38
6. Un enfoque para el paciente con neumonía organizada COVID-19 grave que amenaza la vida	43
7. El "FULL MONTY" para la enfermedad pulmonar COVID GRAVE	44
8. Tratamientos de salvamento	45
9. Tratamientos de salvamento de beneficio no comprobado / sin beneficio	45
10. Tratamiento del síndrome de activación de macrófagos (MAS)	46
11. Aproximación a la variante DELTA / P1	46

12. Aproximación a la variante Omicron	47
13. Supervisión	47
14. Gestión posterior a la UCI	48
15. Gestión posterior al alta hospitalaria	48
16. Fisiopatología de COVID-19	49
17. El síndrome prolongado de COVID (síndrome post-COVID)	51
17.1 Enfoque del tratamiento	52
17.2 El protocolo I-RECOVER	54
17.3 Terapias de primera línea	54
17.4 Terapias de segunda línea	54
17.5 Terapias de tercera línea	54
17.6 Terapias complementarias opcionales	55
18. Conceptos clave de los protocolos de tratamiento I-MASK+ y MATH +	56
19. Referencias	60



1. Introducción

1.1 EL VACÍO DE LA VERDAD.

"El primer paso es abandonar la ilusión de que el propósito principal de la investigación médica moderna es mejorar la salud de los estadounidenses de la manera más eficaz y eficiente. En nuestra opinión, el propósito principal de la investigación clínica financiada comercialmente es maximizar el retorno financiero de la inversión, no la salud".

—John Abramson, M.D., Escuela de Medicina de Harvard

Estamos viviendo un período de tiempo caracterizado por un **Vacío de la verdad**, con información inexacta, desinformación, mentiras flagrantes, censura e intenciones nefastas a la orden del día. Es difícil analizar la verdad real y discernir en quién confiar. Además, ya no es controvertido reconocer que los fabricantes de medicamentos controlan rigurosamente las publicaciones médicas y que The Lancet, NEJM y JAMA son instrumentos totalmente corruptos de Pharma. El editor de Lancet, Richard Horton, confirma: **"Las revistas se han convertido en operaciones de lavado de información para la industria farmacéutica"**. La Dra. Marcia Angell, quien se desempeñó como editora de NEJM durante 20 años, dice que las revistas son **"principalmente una máquina de marketing"**. Las farmacéuticas, dice, se han infiltrado en **"todas las instituciones que puedan interponerse en su camino"**. Los problemas científicos y morales complejos no se resuelven mediante la censura de las opiniones disidentes, la eliminación de contenido de Internet o la difamación de científicos y autores que presentan información desafiante para los que están en el poder. En cambio, la censura conduce a una mayor desconfianza tanto en las instituciones gubernamentales como en las grandes corporaciones.

1.2 Medicamentos con usos fuera de etiqueta

Una vez que la FDA aprueba un medicamento recetado, las leyes federales permiten que cualquier médico de los EE.UU. prescriba el medicamento debidamente aprobado por cualquier motivo. El treinta por ciento de todas las recetas escritas por médicos estadounidenses, ejerciendo su criterio médico, son para usos **fuera de etiqueta**. El Procurador General de Nevada, así como muchos otros estados han afirmado el derecho de los médicos a recetar medicamentos **"para usos fuera de etiqueta"** como la ivermectina y la hidroxiclороquina para el tratamiento del COVID-19. En un comunicado de prensa con fecha del 15 de octubre, la Oficina del Fiscal General Doug Peterson emitió una opinión legal diciendo que no veía datos para justificar acciones legales contra los profesionales de la salud que recetan ivermectina o hidroxiclороquina.

1.3 Descripción general del tratamiento de COVID-19

Si bien no existe una cura o una **"bala mágica"** para el COVID-19, recientemente, varios agentes terapéuticos han demostrado ser muy prometedores tanto para la prevención como para el tratamiento de esta enfermedad, como la ivermectina, la vitamina D, quercetina, melatonina, fluvoxamina, corticosteroides, curcumina (cúrcuma), Nigella sativa y la terapia antiandrogénica. Es fundamental reconocer que la infección por SARS-CoV-2 progresa a través de una serie de etapas/fases y que el tratamiento es muy específico de la etapa (véanse las Figuras 1-4 y la Tabla 1). Es probable que ningún fármaco por sí sólo sea eficaz en el tratamiento de esta compleja enfermedad y que se requiera utilizar múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción en fases específicas de la enfermedad. Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que muchos de estos agentes pueden actuar sinérgicamente en

varias fases de la enfermedad. Además, la comprensión de la estructura del SARS-CoV-2 (ver Figura 5), así como la fisiopatología/patogenia del COVID-19, es fundamental para el tratamiento de la enfermedad. Finalmente, la implacable negligencia de retener deliberadamente tratamientos COVID TEMPRANOS efectivos y forzar el uso del remdesivir tóxico en pacientes hospitalizados, puede haber matado innecesariamente hasta 500,000 estadounidenses (ver Figuras 6a-c).

Figura 1. Fases de Tratamiento de Covid-19

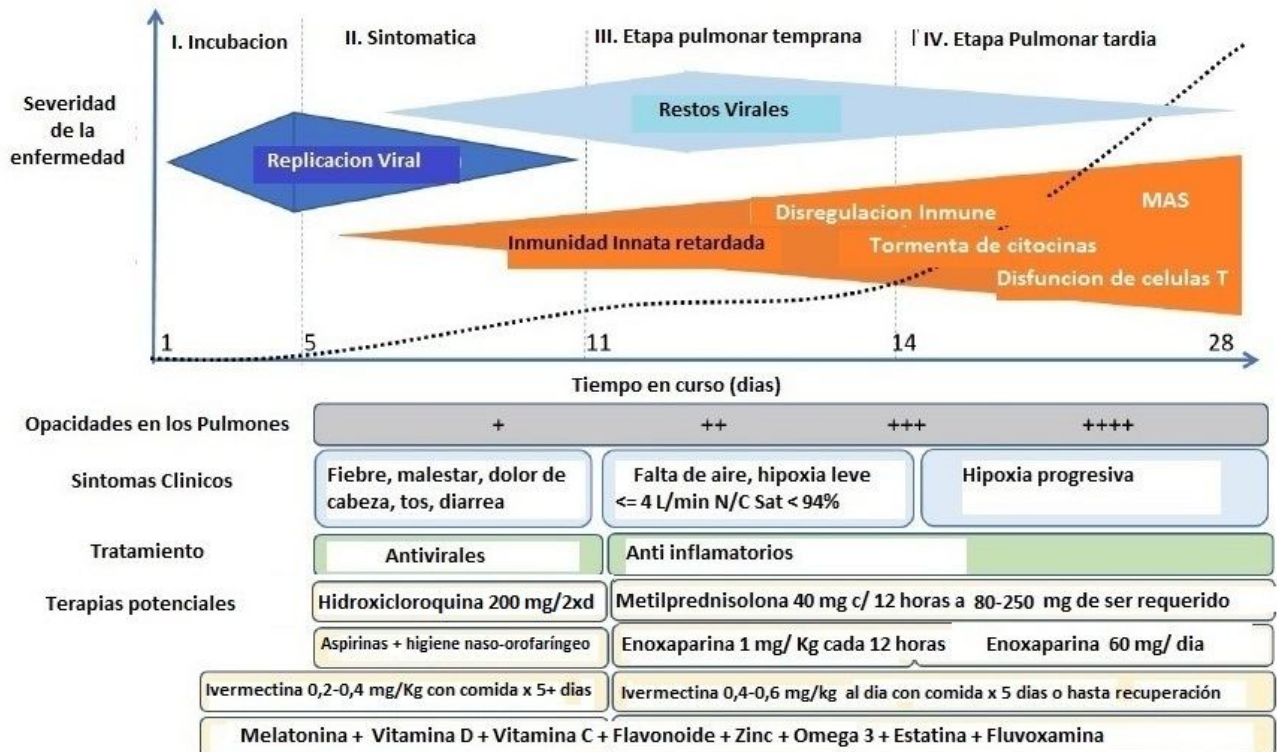


A medida que la pandemia se ha desarrollado durante el último año, más de cuatro millones de pacientes han muerto en todo el mundo y la pandemia no muestra signos de disminuir. La mayoría de los países del mundo tienen recursos limitados para gestionar esta crisis humanitaria. Desarrollamos el protocolo **MATH+** para orientar el tratamiento de la fase pulmonar de esta enfermedad con el objetivo de reducir la mortalidad hospitalaria por esta devastadora enfermedad. Sin embargo, pronto se hizo evidente que nuestro énfasis debía cambiar a la prevención y el tratamiento temprano (en el hogar) de esta enfermedad catastrófica para evitar que los pacientes progresaran a la fase pulmonar y requirieran hospitalización (ver Figura 5). Por lo tanto, desarrollamos el protocolo **I-MASK+**. Si bien creemos firmemente que un enfoque de este tipo puede mitigar el desarrollo y la progresión de esta enfermedad, limitar las muertes y permitir que la economía se reabra, **las "autoridades sanitarias" de todo el mundo han guardado silencio al respecto, incluida la OMS, CDC, NIH, etc.** (consulte la Guía de los NIH, Figura 6a y 6b).

Si bien la vacunación puede ser parte de la solución a la pandemia de COVID-19, se necesitarán muchos meses, si no años, para vacunar al 70-85 % de la población mundial de 7.800 millones de personas necesarias para la "inmunidad colectiva". Recientemente han aparecido cepas mutantes de SARS-CoV-2, que demuestran una mayor transmisibilidad. Muchas de estas mutaciones involucran la proteína espiga (a la que se han dirigido casi todas las vacunas), lo que aumenta la posibilidad real de que las vacunas se vuelvan menos eficaz (o ineficaz) contra las cepas mutantes del SARS-CoV-2. De hecho, la inmunidad protectora de las vacunas contra las variantes Delta y Omicron se ha cuestionado. Creemos que el protocolo **I-MASK+** proporciona tanto un puente como una alternativa a la vacunación universal. Y, finalmente, el síndrome post-COVID o "síndrome prolongado" ha surgido como un trastorno común e incapacitante, y su fisiopatología es poco conocida. Ofrecemos el protocolo **I-RECOVER** para ayudar a tratar este trastorno incapacitante. Recientemente, el síndrome post-vacuna ha emergido como una

entidad problemática; creemos que el protocolo I-RECOVER tiene utilidad en el tratamiento de este síndrome

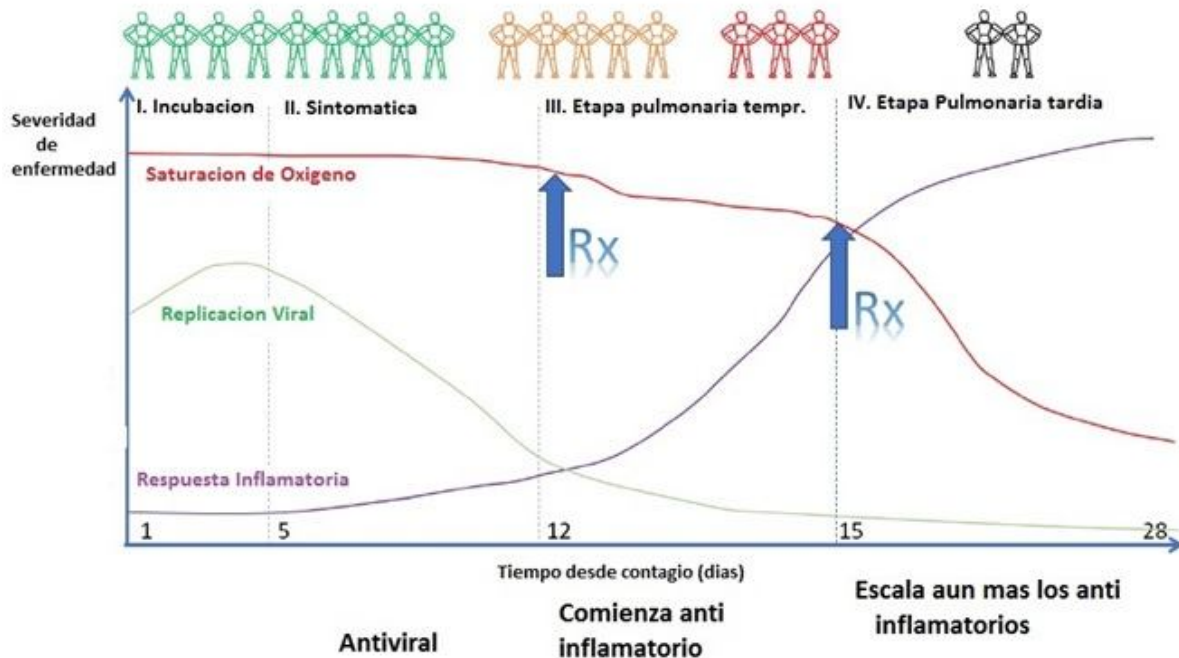
Figura 2. Etapas del Covid-19 y Aproximación General de Tratamiento



MAS = Síndrome de activación macrofágica

**ESTA ES UNA ENFERMEDAD QUE RESPONDE A LOS ESTEROIDES, SIN EMBARGO, EL TIEMPO ES CRÍTICO
No muy temprano, No muy tarde**

Figura 3. Tiempo de Iniciación de Terapia Anti-Inflamatoria



Nota: La replicación viral en las Figuras 2 y 3 es típica del virus original de Wuhan SARS-CoV-2 (variante Alfa). Las variantes delta y gamma (P1) del SARS-CoV-2 pueden presentar una duración prolongada de la replicación viral. Además, el transcurso de tiempo desde la incubación hasta el inicio de los síntomas y hasta la fase pulmonar puede acortarse. El curso temporal de Omicron parece ser similar al de Delta.

Figura 4. Evolución en el tiempo de las pruebas de laboratorio para Covid-19

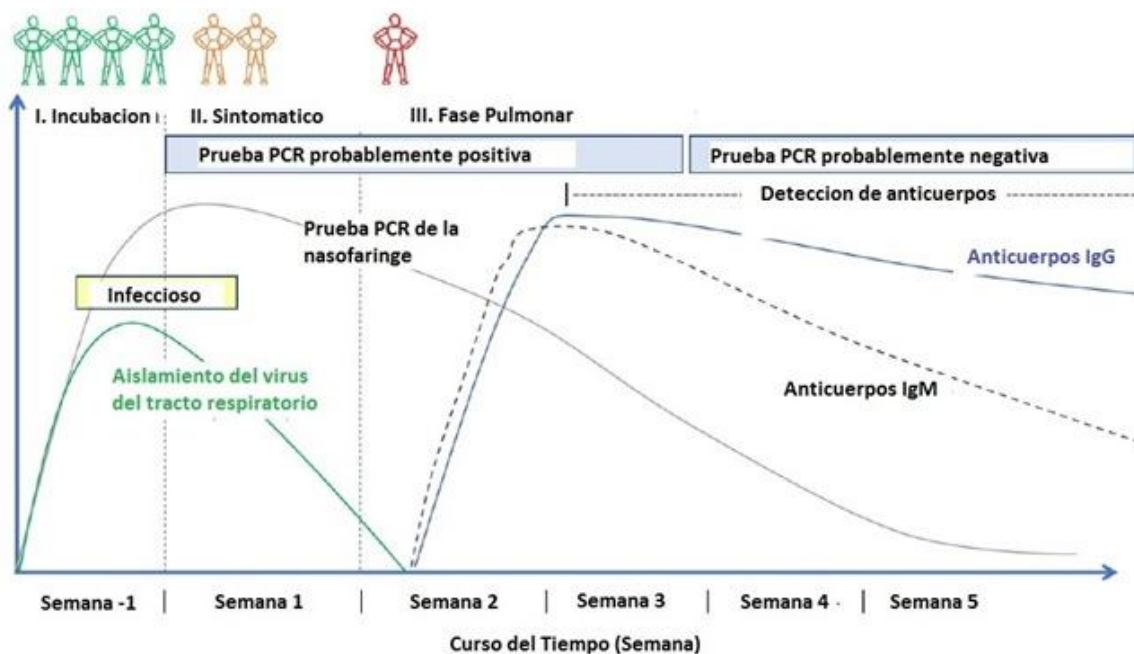


Figura 5. Estructura del SARS-Co-V-2 y genoma del ARN

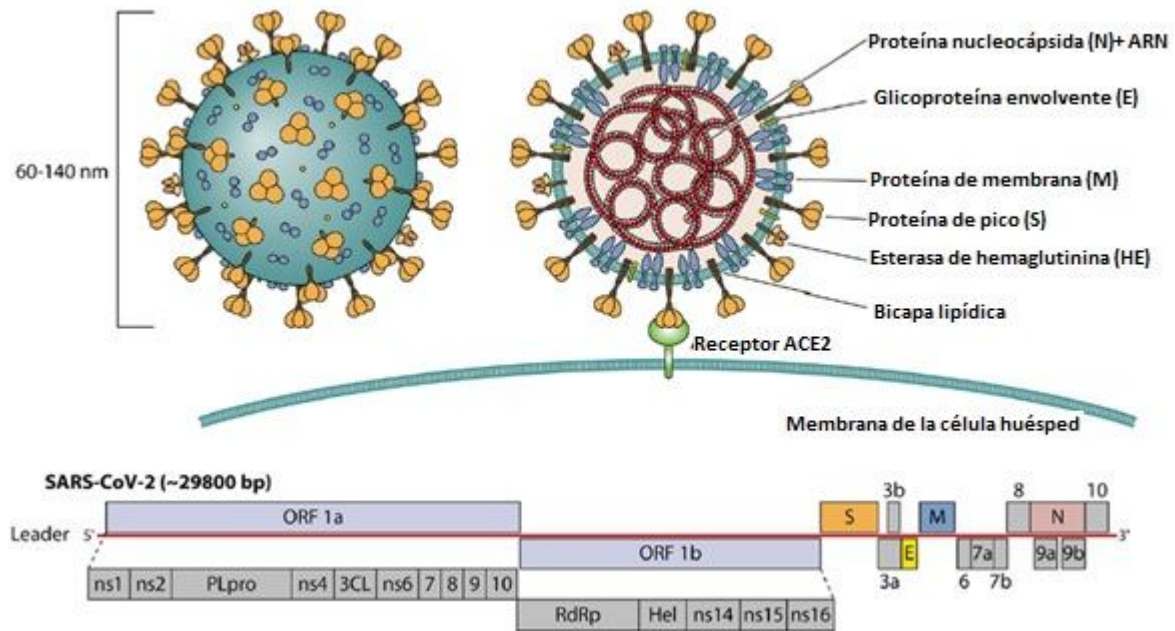


Tabla 1. Terapia Farmacológica para Covid-19 por fase de enfermedad, Qué ha funcionado y Qué ha fallado? *

Tratamiento	Pre- Exposición Post- Exposición Incubación	Fase Sintomática	Fase Inflamatoria y Pulmonar
Terapia Anti Andrógena	Beneficioso	Beneficioso	Beneficioso
Ivermectina	Beneficioso	Beneficioso	Beneficioso
Corticosteroides	n/a	Tiende a Dañar?	Beneficioso
Heparina de bajo peso molecular	n/a	n/a	Beneficioso
Anticuerpos Monoclonales	Beneficioso	Beneficioso (temprano)	Daño
Hidroxiclороquina	Beneficioso **	Beneficioso **	Tiende a Dañar?
Rendesivir	n/a	Beneficioso ??	Daño
Lopinavir- Ritonavir	n/a	Sin Beneficio	Sin Beneficio
Interferón Alfa y Beta	Inhalado Beneficioso?	Sin Beneficio	Daño
Tocilizumab	n/a	n/a	Beneficio no claro
Serum Convalescente	n/a	Sin Beneficio	Tiende a Dañar?
Colchicina	n/a	Beneficio no claro	Sin Beneficio

* Basado en ensayos controlados aleatorios (consulte la información de apoyo a continuación).

**Debido a la extensa actividad fraudulenta en torno al diseño y la realización de RCT, el beneficio de HCQ está respaldado en gran medida por numerosos ensayos observacionales consistentemente positivos.

Figura 6. Recomendaciones de la NIH para el tratamiento de COVID-19 en todas las etapas de la enfermedad. (Última actualización: 1 de Febrero de 2022)

Figura 6a. Manejo terapéutico de Adultos No Hospitalizados con Covid-19



Figura 6b. Manejo terapéutico de Adultos Hospitalizados con Covid-19 basado en la severidad de la enfermedad (Última actualización: 1 de Febrero de 2022)



Calificación de las recomendaciones: A= Fuerte; B= moderado; C= opcional

Calificación de la evidencia: I= uno o más ensayos aleatorizados sin limitaciones importantes; IIa= Otros ensayos aleatorizados o análisis de subgrupos de ensayos aleatorios; IIb= ensayos no aleatorios o estudios de cohortes observacionales; III= Opinión de expertos

Figura 6c. Recomendaciones de los NIH para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 (Última actualización: 1 de Febrero de 2022)

Resumen de Recomendaciones

- El Panel de Pautas de Tratamiento (El Panel) recomienda la vacunación para todos los que son elegibles de acuerdo con el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (AI).
- El Panel recomienda usar **tixagevimab** mas **cilgavimab** (Evusheld) administrados como inyecciones intramusculares como profilaxis pre-exposición (PrEP) para adultos y adolescentes (edad \geq 12 años y peso \geq 40 kg) quienes no tienen infección de SARS-Cov-2, quienes no han estado expuestos recientemente a un individuo con infección de SARS-Cov-2, y quienes:
 - Estan moderadamente a severamente inmunocomprometidos y pueden tener inadecuada respuesta inmune a la vacuna contra el Covid-19 (BIIa); o
 - No pueden ser totalmente vacunados con alguna de las vacunas Covid-19 debido a una historia documentada de reacciones severas adversas a una vacuna Covid-19 o a algunos de sus componentes (AIIa)
- **Tixagevimab** mas **cilgavimab** no es un sustituto para la vacunación por Covid-19 y no debe ser usado en individuos no vacunados para quienes la vacunación por Covid-19 es recomendada y que se espera que tengan una respuesta adecuada.
- Si la disponibilidad de **tixagevimab** mas **cilgavimab** esta limitadas, la prioridad para el uso como PrEP debe ser dada a quienes tienen el riesgo más alto de Covid-19 severo.
- El Panel no recomienda el uso de **bamlanivimab** mas **etesevimab** y de **casirivimab** mas **imdevimab** para profilaxis post-exposición (PEP), ya que la variante B.1.1.529 (Omicron) -la cual no es susceptible a estos agentes- es actualmente la variante dominante que esta circulando en Estados Unidos (AIII).

Calificación de las recomendaciones: A = Fuerte; B = moderado; C = opcional
Calificación de la evidencia: I = uno o más ensayos aleatorizados sin limitaciones importantes; IIa = Otros ensayos aleatorios o análisis de subgrupos de ensayos aleatorios; IIb = ensayos no aleatorios o estudios de cohortes observacionales; III = Opinión de expertos

2. Profilaxis previa y posterior a la exposición (Protocolo I-MASK +)

Los componentes del protocolo de profilaxis y tratamiento temprano I-MASK se ilustran en las Figura 7a-7c. Los datos recientes sugieren que la ivermectina, la melatonina y la combinación de quercetina (o flavonoides mixtos) y vitamina C, así como el saneamiento orofaríngeo pueden desempeñar un papel importante en ambos profilaxis antes de exposición y post exposición. La evidencia que respalda el uso de ivermectina para la profilaxis de COVID-19 es proporcionada por la revisión completa de Kory et al. Es importante enfatizar que **TODOS los medicamentos incluidos en nuestro régimen profiláctico son económicos, seguros y están ampliamente disponibles**. El protocolo I-MASK + **DEBE ser parte de una estrategia general que incluya medidas de salud pública de sentido común, las mascarillas (sólo para exposiciones prolongadas en ambientes confinados con poca ventilación), la cuarentena a corto plazo de pacientes infectados y personas de alto riesgo (edad avanzada y comorbilidades) así como evitar grandes reuniones públicas y familiares. Es probable que las máscaras quirúrgicas y de tela estándar sólo reduzcan el riesgo de transmisión durante períodos finitos en entornos confinados. Para una protección prolongada en tales entornos, se requerirían mascarillas de tipo N95.**

2.1 Componentes Principales del protocolo profiláctico I-MASK+

- **Ivermectina** para la profilaxis posterior a la exposición 0,4 mg / kg inmediatamente y luego repetir la 2ª dosis en 48 horas. **La ivermectina se toma mejor con una comida o simplemente después de una comida** (mayor absorción). También se sugiere el saneamiento bucofaríngeo (consulte la sección sobre tratamiento en el hogar a continuación).
- **Ivermectina** para la profilaxis posterior a la exposición; 0,4 mg/kg inmediatamente, luego repetir la segunda dosis en 48 horas. La ivermectina se toma mejor con una comida o simplemente después de una comida (mayor absorción). También se sugiere el saneamiento orofaríngeo (consulte la sección sobre tratamiento en el hogar a continuación).
- **Ivermectina** para la profilaxis previa a exposición (personal de salud en hospitales, clínicas, etc) y para la profilaxis en personas de alto riesgo (> 60 años con comorbilidades, obesidad mórbida, centros de atención a largo plazo, etc.). 0,2 mg / kg por dosis: comience el tratamiento con una dosis, la segunda dosis 48 horas después, luego 1 dosis cada siete días (semanal).
- Para aquellos con alto riesgo de contraer COVID-19, ahora recomendamos la dosificación **dos veces por semana**. Consulte la Tabla 2 de dosificación a continuación.
- **La ivermectina tiene una serie de interacciones farmacológicas potencialmente serias**; por favor verifique las posibles interacciones entre medicamentos en <https://www.drugs.com> (también vea Tabla 6 más abajo) **Las interacciones medicamentosas más importantes ocurren con ciclosporina, tacrolimus, medicamentos antirretrovirales y ciertos medicamentos antifúngicos**. Si bien la ivermectina tiene un historial de seguridad notable, rara vez se han informado erupciones medicamentosas fijas (erupción difusa) y síndrome de Stevens Johnson. Si bien la hepatitis se cita comúnmente como un efecto secundario, tenemos conocimiento de un informe de un caso publicado de hepatitis reversible.

- **No se ha determinado la seguridad de la ivermectina durante el embarazo.** La ivermectina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente cuando se usa en el primer trimestre. La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) ha clasificado la ivermectina en la categoría C del embarazo, es decir, "Los estudios de reproducción animal han mostrado un efecto adverso en el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero los posibles beneficios pueden justificar el uso de la droga en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales". En pacientes embarazadas con infecciones sintomáticas por COVID-19, se deben discutir con el paciente los riesgos y beneficios de la ivermectina, y **se debe obtener el consentimiento informado del paciente si se prescribe el medicamento.** Además, se debe advertir a las mujeres que hay bajas concentraciones de ivermectina en la leche materna; las implicaciones de este hallazgo no están claras.
- **Hidroxicloroquina (HCQ)** 200 mg dos veces al día durante 5 días junto con ZINC (75-100 mg de zinc elemental) después de la exposición a COVID-19. La HCQ se puede usar como una alternativa a la ivermectina. **HCQ ha sido aprobado por la FDA para su uso durante el embarazo.**
- **Melatonina** (de liberación lenta/ liberación prolongada): comience con 1 mg y aumente según la tolerancia a 6 mg por la noche. Algunos pacientes son intolerantes a la melatonina y tienen sueños muy perturbadores y vívidos; en estos pacientes puede ser mejor comenzar con una tableta de liberación lenta de 0,3 mg y aumentar lentamente según tolerancia. La melatonina experimenta un importante metabolismo de primer paso en el hígado con marcadas variaciones individuales; esto explica el amplio requerimiento de dosificación.

La melatonina tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, inmunomoduladores y metabólicos que probablemente sean importantes en la mitigación de la enfermedad por COVID-19. Múltiples estudios han demostrado el beneficio de la melatonina en varias etapas de la enfermedad. Un gran estudio retrospectivo reciente demostró que el uso de melatonina en pacientes intubados con COVID-19 redujo significativamente el riesgo de muerte (HR 0,1; $p < 0,0001$). **Es intrigante reconocer que los murciélagos, el reservorio natural del coronavirus, tienen niveles excepcionalmente altos de melatonina, lo que puede proteger a estos animales de desarrollar enfermedades sintomáticas.** De manera similar, los niños tienen altos niveles de melatonina circulante que se aproximan a los de los murciélagos, mientras que las personas mayores, en particular los mayores de 60 años, tienen niveles muy bajos de melatonina; esto puede explicar en parte la mayor vulnerabilidad de los ancianos al COVID-19.

Se prefiere la formulación de melatonina de liberación lenta (liberación prolongada), ya que replica más fielmente el ritmo circadiano normal. Existe una marcada variación interindividual en el metabolismo de la melatonina (primer metabolismo), por lo que la dosis debe individualizarse. Los niveles séricos altos están asociados con el sueño hiper-REM y los malos sueños. La melatonina de liberación rápida (formulación habitual de venta libre) produce picos altos tempranos que no replican el patrón circadiano normal; **por lo tanto, es importante tomar la formulación de liberación lenta / liberación prolongada.**

- **Higiene bucofaríngea** con enjuague bucal / gárgaras antiviral dos veces al día (ver Figura 7 abajo)

- **Opcional: Famotidina** 20 a 40 mg /día. La evidencia de bajo nivel sugiere que la famotidina puede reducir la gravedad de la enfermedad y la mortalidad. Sin embargo, los hallazgos de algunos estudios son contradictorios. Si bien se postuló que la famotidina inhibe la proteasa del SARS CoV-2, tipo papaina (PLpro), así como la proteasa principal (3CLpro), este mecanismo ha sido cuestionado. Además, varios estudios han demostrado una asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con un mayor riesgo de contraer COVID-19 y con peores resultados. Estos datos sugieren que la **famotidina puede ser el fármaco de elección cuando se requiere una terapia supresora del ácido.**

Descargo de responsabilidad: no se ha establecido la seguridad de la ivermectina durante el embarazo. En particular, el uso en el 1er trimestre debe discutirse con su médico de antemano.

Dosis de ivermectina: 0,2 mg/ kg o dosis fija de 12 mg (Para peso ≤ 80 kg) o 18 mg (Para peso ≥ 80 kg). Dependiendo del fabricante, la ivermectina se presenta en comprimidos de 3 mg, 6 mg o 12 mg.

Tabla 2. Dosificación de Ivermectina por peso corporal

Peso Corporal	Dosis
50-64.9 kg	12 mg
65-79.9 kg	15 mg
80-94.9 kg	18 mg
95-109.9 kg	21 mg
≥ 110 kg	24 mg

2.2 Suplementos Nutricionales (En orden de prioridad, no todos requeridos)

- **Vitamina D3** La deficiencia de vitamina D es común en el Medio Oriente y algunos países de Asia, Europa y América del Norte. Menos exposición al sol, el uso de protector solar, el aumento del índice de masa corporal (IMC), una menor actividad física y un nivel socioeconómico deficiente predicen concentraciones séricas más bajas de 25(OH)D. Los receptores de vitamina D están presentes en las células inmunitarias y esta vitamina desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata y adaptativa del huésped. La vitamina D tiene numerosas propiedades inmunológicas que desempeñan un papel vital en la limitación de la adquisición y la gravedad de la COVID-19. La insuficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de adquirir COVID-19 y de morir a causa de la enfermedad. Es probable que la suplementación con vitamina D sea una intervención muy eficaz y económica para disminuir el impacto de esta enfermedad, en particular en las poblaciones vulnerables, es decir, los ancianos, las personas de color, obesas y las que viven a más de 45° de latitud. Además, la administración de suplementos de vitamina D puede ser importante en pacientes embarazadas.

El mayor beneficio de la suplementación con vitamina D ocurrirá en personas con deficiencia de vitamina D. Esas personas deben tomar vitamina D de forma profiláctica a largo plazo. Cuando

una persona con deficiencia de vitamina D desarrolla COVID-19, aumentan los riesgos de desarrollar complicaciones y tener una menor respuesta a la suplementación con vitamina D. Este concepto está respaldado por un estudio reciente que demostró que los residentes de un centro de atención a largo plazo que tomaron suplementos de vitamina D tenían un riesgo mucho menor de morir por COVID-19. Por lo tanto, el objetivo es llevar la concentración sérica de 25(OH)D por encima de 50 ng/ml y mantener ese nivel durante la pandemia. Las recomendaciones de dosificación para la suplementación con vitamina D varían ampliamente. El nivel objetivo ÓPTIMO de vitamina D es > 50 ng/ml; en este nivel, el riesgo de morir por COVID-19 es extremadamente bajo. Puede llevar muchos meses/años alcanzar los niveles óptimos en un paciente con un nivel de vitamina D de < 12 ng/ml que toma la dosis estándar recomendada de 5000 UI/día. **Por lo tanto, es EXTREMADAMENTE IMPORTANTE que el régimen óptimo de suplementos de vitamina D para la profilaxis y el tratamiento de la COVID-19 se proporcione con prontitud, en función del nivel inicial de vitamina D (consulte la Tabla 3). Si se desconoce el nivel, la dosis necesaria se puede obtener a partir del peso corporal o el IMC, como se ilustra en la Tabla 4.**

La dosis más alta de vitamina D3 comercial es de 50.000 UI en cápsulas (o sobres). Debido a la disponibilidad, asequibilidad y mejor absorción gastrointestinal, recomendamos usar cápsulas D3 de 50 000 UI para configuraciones no urgentes, ambulatorias y comunitarias. Juntas, varias de estas cápsulas se pueden tomar como una dosis en bolo [es decir, dosis únicas por adelantado, como 100.000 a 400.000 UI. Sin embargo, el hígado tiene una capacidad limitada de 25-hidroxiato para convertir la vitamina D en 25(OH)D por lo tanto, tomar cápsulas de 50 000 UI durante unos días proporciona una mejor biodisponibilidad.

La Tabla 3 presenta un programa de tratamiento seguro y práctico para elevar las concentraciones de 25(OH)D en sangre y el almacenamiento en tejido sin efectos adversos en situaciones que no son urgentes (modificado de SJ Wimalawansa con autorización). **El programa de dosificación ilustrado en la Tabla 4 debe usarse cuando la concentración sérica reciente de 25(OH)D no esté disponible** (de SJ Wimalawansa con autorización).

Si es necesario (opcional), mida las concentraciones en sangre cuatro semanas después de un ciclo de vitamina D para evaluar si se alcanzan las concentraciones séricas deseadas de 25(OH)D. Lo mejor es incluir vitamina K2 (menaquinona [MK7] 100 mcg/día u 800 mcg/semana] y magnesio (250-500 mg/día) cuando se toman dosis de vitamina D > 8000 UI/día.

- **Curcumina (cúrcuma).** La curcumina tiene actividad antiviral contra varios virus, incluidos el SARS-CoV-2. Además, esta especie tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras. Los datos emergentes sugieren que la curcumina mejora el resultado clínico de los pacientes con COVID-19.
- **Nigella Sativa (comino negro) y miel.** Tanto la miel como la Nigella Sativa tienen efectos antivirales, antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunomoduladores con perfiles de seguridad comprobados. **Cabe señalar que la timoquinona (el ingrediente activo de Nigella Sativa) disminuye la absorción de ciclosporina y fenitoína.** Por lo tanto, los pacientes que toman estos medicamentos deben evitar tomar Nigella Sativa. Además, se han notificado dos casos de síndrome de serotonina en pacientes tratados con Nigella Sativa que se sometieron a anestesia general (probable interacción con fentanilo).

- **Vitamina C 500 - 1000 mg** (dos veces al día) La vitamina C tiene importantes propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y potenciadoras del sistema inmunológico, incluida una mayor síntesis de interferones tipo I.
- **Quercetina 250 mg al día.** La quercetina tiene propiedades viricidas directas contra una variedad de virus, incluido el SARS-CoV -2, y es un potente agente antioxidante y antiinflamatorio. La quercetina es un potente inhibidor de la activación de la inflamasa, que se cree que juega un papel importante en la fisiopatología de la disfunción inmunológica de COVID-19. Además, la quercetina actúa **como ionóforo de zinc**. Es probable que la vitamina C y la quercetina tengan un beneficio profiláctico sinérgico. **Debido a la posible interacción farmacológica entre la quercetina y la ivermectina (ver más abajo), estos medicamentos no deben tomarse simultáneamente (es decir, deben escalonarse por la mañana y por la noche).**

Un suplemento mixto de flavonoides que contenga **quercetina, catequinas del té verde y antrocianinas** (de las bayas) puede ser preferible a un suplemento de quercetina solo; esto puede minimizar aún más el riesgo de efectos secundarios relacionados con la quercetina. Cabe señalar que los estudios in vitro han demostrado que la quercetina y otros flavonoides interfieren con la síntesis de la hormona tiroidea en varios pasos de la vía sintética.

El uso de quercetina rara vez se ha asociado con hipotiroidismo. El impacto clínico de esta asociación puede limitarse a los individuos con enfermedad tiroidea preexistente o aquellos con tiroidismo subclínico. En las mujeres, el consumo elevado de soya se asoció con concentraciones elevadas de TSH. El efecto sobre la función tiroidea puede depender de la dosis, por lo que para el uso profiláctico crónico sugerimos que se tome la dosis más baja. La quercetina debe usarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo y deben controlarse los niveles de TSH.

También debe tenerse en cuenta que **la quercetina puede tener interacciones medicamentosas importantes; la interacción fármaco-fármaco más importante es con ciclosporina y tacrolimus.**

En pacientes que toman estos medicamentos, es mejor evitar la quercetina; Si se toma quercetina, los niveles de ciclosporina y tacrolimus deben monitorearse de cerca.

- **Zinc 30–40 mg / día (zinc elemental).** El zinc es esencial para la inmunidad innata y adaptativa. Además, el zinc inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN in vitro contra el virus SARS-CoV-2. Debido a la unión competitiva con el mismo transportador intestinal, deben evitarse altas dosis prolongadas de zinc (> 50 mg al día), ya que esto se asocia con una deficiencia de cobre. Los suplementos comerciales de zinc contienen de 7 a 80 mg de **zinc elemental** y comúnmente se formulan como óxido de zinc o sales con acetato, gluconato y sulfato. **220 mg de sulfato de zinc contienen 50 mg de zinc elemental.**
- **Probióticos.** Parece haber una relación bidireccional entre el microbioma esp. Bifidobacterium y COVID-19. Los niveles bajos de Bifidobacterium pueden predisponer a COVID-19 y aumentar su gravedad. COVID-19 agota el microbioma de Bifidobacterium, lo que luego puede aumentar la gravedad y duración de los síntomas de COVID-19. El kéfir (una bebida láctea fermentada similar al yogur) tiene un alto contenido de Bifidobacterium y otros probióticos que han demostrado beneficios para la salud. Kéfir y / o la adición de probióticos Bifidobacterium (p. Ej., Daily Body Restore) junto con prebióticos (p. Ej., XOS Prebiótico, Prebiótico de Bio Nutrición) puede

normalizar y normalizar el microbioma, lo que puede reducir el riesgo y la gravedad de COVID-19.

- **Vitaminas del complejo B**

2.3 Protocolo de prevención en la niñez y la adolescencia

- Multivitamínico con dosis apropiadas para la edad de vitamina C, D y complejo B
- Higienización orofaríngea con gárgaras bucales dos veces al día (muy importante)
- Curcumina
- Nigella Sativa (comino negro) y miel
- Kéfir, yogur probiótico y / o probióticos Bifidobacterium (por ejemplo, Daily Body Restore) junto con prebióticos (por ejemplo, XOS Prebiotic, Bio Nutrition Pre-Biotic).
- Pastillas de zinc para niños / 3-5 mg masticables / día

En los niños, el riesgo de enfermedad grave (incluida la hospitalización y la muerte) aumenta en aquellos con obesidad (factor de riesgo muy importante) y aquellos con comorbilidades. Las medidas profilácticas son especialmente importantes en estos niños de alto riesgo.



Tabla 3. Guía sobre los regímenes de dosis de carga inicial para reponer las reservas de vitamina D en el cuerpo

Alcanzando concentraciones séricas de 25(OH)D superiores a 50 ng/mL en base a la concentración sérica de 25(OH)D en situaciones que no son de emergencia en un adulto de 70 kg *#				
Vitamin D (ng/mL) en Serum**	Dosis de Vitamin D, Capsulas de 50,000 IU ca Inicial y semanal §		Duración (semanas)	Cantidad Total para Corrección de deficiencia (UI, en millones) #
	Dosis Inicial (UI)	Dosis Semanal: (Caps de 50.000 UI)		
< 10	300.000	x 3	8 a 10	1,5 a 1.8
11–15	200.000	x 2	8 a 10	1,0 a 1,2
16–20	200.000	x 2	6 a 8	0,8 a 1,0
21–30	100.000	x 2	4 a 6	0,5 a 0,7
31–40	100.000	x 2	2 a 4	0,3 a 0,5
41–50	100.000	x 1	2 a 4	0,2 a 0,3

* Ejemplo de rangos de dosis diarias o semanales para adultos con tipos de cuerpo específicos (según el peso corporal o el IMC). Las reducciones de dosis apropiadas son necesarias para los niños. Una dosis de mantenimiento diaria o semanal adecuada debe comenzar después de completar el programa.

Las personas con enfermedades comórbidas crónicas, como hipertensión, diabetes, asma, EPOC, ERC, depresión, osteoporosis y para reducir la mortalidad por todas las causas, deben tomar dosis más altas de vitamina D, tal como se recomienda para las personas con obesidad (IMC, 30-39). Aquellos con esclerosis múltiple, cáncer, migrañas, síndrome metabólico y aquellos que toman medicamentos de forma rutinaria, como agentes antiepilépticos y antirretrovirales que aumentan el catabolismo de la vitamina D, deben considerar tomar las dosis recomendadas para aquellos con obesidad mórbida (IMC ≥40).

** Para la conversión de ng/ml a nmol/l, multiplique por 2,5.

§ Las dosis de reemplazo mencionadas se pueden tomar como dosis acumulativas únicas o repartidas a lo largo de la semana.

Reproducido con permiso de Wimalawansa SJ

Tabla 4. Dosificación de vitamina D en ausencia de un nivel de referencia de vitamina D inicial

Mantenimiento a largo plazo de las concentraciones séricas de 25(OH)D por encima de 50 ng/ml según el peso corporal *				
Categoría de peso corporal		Dosis (UI) kg/día	Dosis (UI) día	
IMC Kg/ (Altura)^2	Kg (promedio)		Dosis (UI) diaria	Una vez a la semana
IMC ≤19 (bajo peso)	55	40 a 70	≈ 2.000 – 4.000	~25.000
IMC 20-29 (persona no obesa)	70	70 a 100	≈ 5.000 – 7.000	~50.000
IMC 30-39 (persona obesa)	100	100 a 150	≈ 9.000 – 15.000	~75.000
IMC ≥40 (persona con obesidad mórbida)	140	150 a 200	≈ 16.000 – 30.000	~100.000

Reproducido con permiso de Wimalawansa SJ

Tabla 5. Interacciones farmacológicas con ivermectina

Interacciones con la drogas. (De Medscape).

<https://reference.medscape.com/drug/stromectol-ivermectin-342657#3>

Más información también en <https://www.drugs.com/drug-interactions/ivermectin-index.html>

Los pacientes que toman cualquiera de estos medicamentos deben consultar con el médico que los trata.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON IVERMECTINA			
SERIA (4)	SUPERVISAR DE CERCA (posible) (49)		
Use Alternativa	Especialmente aquellas con (*)		
Erdafitinib	Amiodarona	Glecaprevir / Pibrentasvir (*)	Fenitoína
Lasmiditán	Atorvastatina	Indinavir	Ponatinib
Quinidina	Berotrastat	Istradefylline	Quercetina (**)
Tepotinib	Bosutinib	Itraconazol (*)	Ranolazina
	Claritromicina (*)	Ivacaftor	Rifampicina (*)
	Clotrimazol	Ketoconazol (*)	Ritonavir (*)
	Dronedarona	Lapatinib	Sarciclina
	Elagolix	Lomitapida	Simvastatina
	Eliglustat	Lonafarnib	Sirolimus (*)
	Base de eritromicina	Loratadina	St John's Wort (Hierba de San Juan)
	Etilsuccinato de eritromicina (*)	Lovastatina	Estiripentol
	Lactobionato de eritromicina (*)	Nefazodona	Tacrolimus (*)
	Estearato de eritromicina (*)	Nicardipina	Tolvaptán
	Felodipino	Nifedipina	Trazodona
	Fosfenitoína	Nilotinib	Tucatinib
	Fostamatinib	Fenobarbital	Verapamilo (*)
			Warfarina (*)

(**) No claro, podría incrementar los niveles de Ivermectina

3. Pacientes sintomáticos en casa (I-MASK + Protocolo de tratamiento temprano)

3.1 Tratamientos de primera línea (en orden de prioridad, no todos son obligatorios)

- **Ivermectina 0,3 - 0,6 mg/kg** - una dosis diaria durante 5 días o hasta que se recupere. Se requieren dosis más altas (0,6 mg/kg) en: a) regiones con variantes más agresivas; b) tratamiento iniciado en el día 5to de síntomas o después; c) en pacientes en fase pulmonar; d) afectación extensa de la TC o e) comorbilidades extensas / factores de riesgo (edad avanzada, obesidad, diabetes). Una dosis de 0,3-0,4 mg / kg puede ser apropiada para la variante Omicron. Se ha demostrado que la ivermectina es muy eficaz contra la variante Omicron. **La ivermectina se toma mejor con una comida o simplemente después de una comida** (mayor absorción). Consulte las interacciones medicamentosas más arriba. **Cabe señalar que el tratamiento de varios días ha demostrado ser más eficaz desde el punto de vista clínico que la dosis de un solo día.**
- **Hidroxicloroquina (HCQ)** 200 mg dos veces al día durante 5-10 días. HCQ se puede tomar en lugar de ivermectina o junto con ivermectina. Si bien la ivermectina debe evitarse durante el embarazo, la FDA considera que la HCQ es segura durante el embarazo. Dado que la variante de Omicron utiliza la vía lisosomal para acceder a la célula, HCQ puede ser el fármaco preferido para esta variante. Unos 200 estudios revisados por pares (C19Study.com) realizados por investigadores gubernamentales e independientes consideran que la HCQ es segura y eficaz contra el coronavirus, especialmente cuando se toma de manera profiláctica o cuando se toma en las etapas iniciales de la enfermedad junto con zinc y azitromicina. Desafortunadamente, la mayoría de los ECA que se han realizado hasta la fecha utilizaron dosis tóxicas de HCQ y/o se administraron muy tarde en la enfermedad y fueron claramente diseñados por las agencias "capturadas" para fallar. En lugar de usar la dosis de tratamiento estándar de 400 mg / día, los 17 estudios de la OMS administraron una dosis diaria límite letal comenzando con 2.400 mg el día 1 y usando 800 mg / día a partir de entonces. Los fiscales brasileños han acusado a los autores de un estudio de cometer homicidio al envenenar y asesinar intencionalmente a los ancianos de su estudio.
- **Higienización bucofaringea (ver Figuras 7b y 7c)** Se ha demostrado que el vapor inhalado complementado con aceites esenciales antimicrobianos (por ejemplo, inhalaciones de VapoRub™) tiene actividad virucida. Los aceites esenciales antimicrobianos incluyen aceite de lavanda, aceite de tomillo, aceite de menta, aceite de canela, aceite de eucalipto y aceite de salvia. Los enjuagues bucales antiséptico-antimicrobianos (clorhexidina, povidona yodada, cloruro de cetilpiridinio y la combinación de eucalipto, mentol y timol (Listerine™) **han demostrado inhibir la replicación del SARS-CoV-2 y reducir la carga viral en estudios de investigación.** Un enjuague bucal que contiene cloruro de cetilpiridinio (CPC) tiene amplias propiedades antimicrobianas y se ha demostrado que es eficaz para controlar la gingivitis y la placa gingival. Un estudio in vitro demostró que el CPC era altamente virucida contra el coronavirus humano. En un estudio de profilaxis primaria, un spray para la garganta de povidona yodada administrado tres veces al día demostró ser muy eficaz para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 confirmada en laboratorio. **En pacientes con enfermedad sintomática tratados en casa con un enjuague bucal/gárgaras con povidona yodada al 1% junto con gotas nasales y para los ojos, se redujo drásticamente la morbilidad, la hospitalización y la muerte.** Se recomienda un spray nasal con

povidona yodada al 1% (por ejemplo Immune Mist™, CoFix™ o IoNovo™) administrado 2-3 veces al día en la profilaxis posterior a la exposición y en pacientes sintomáticos (fase temprana de la infección por COVID-19). **Debido a la absorción sistémica de bajo nivel, el aerosol nasal de povidona yodada no debe usarse durante más de 5-7 días en mujeres embarazadas.** Si bien se demostró que el uso de un enjuague bucal que contiene yodo durante un período de 6 meses aumenta los niveles de yodo sérico, las pruebas de función tiroidea permanecieron sin cambios. **La desinfección orofaríngea probablemente reducirá la carga viral en las vías respiratorias superiores, reduciendo así el riesgo de enfermedad sintomática y probablemente reduciendo la gravedad de la enfermedad.** Esto puede ser particularmente importante con la variante Delta que se replica para lograr altas cargas virales en la nasofaringe / orofaringe.

- **Aspirina** 325 mg / día (a menos que esté contraindicado). La aspirina tiene efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, inmunomoduladores y antivirales. La activación plaquetaria juega un papel importante en la propagación del estado protrombótico asociado con COVID-19.
- **Melatonina** 10 mg por la noche. Se prefiere la preparación de liberación lenta / liberación prolongada ya que minimiza el riesgo de pesadillas.
- **Curcumina (cúrcuma)**. La curcumina tiene actividad antiviral contra el SARS CoV-2. Además, esta especia tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.
- **Nigella Sativa (comino negro) y miel**. Un estudio aleatorizado controlado con placebo demostró que la combinación de miel y Nigella sativa (HNS) aceleró la recuperación, disminuyó la diseminación viral y redujo la mortalidad en pacientes con infección por COVID-19 tanto moderada como grave.
- **Probióticos** de kéfir y / o bifidobacterias (por ejemplo, Daily Body Restore) junto con **prebióticos** (por ejemplo, XOS Prebiotic, Bio Nutrition Pre-Biotic) para normalizar el microbioma.
- **Vitamina D 3** La dosis óptima de vitamina D en situaciones agudas es controvertida. Sin embargo, se sugiere el programa de dosificación como se describe en las Tablas 3 y 4.
- **Vitamina C** 500 - 1000 mg dos veces al día y **Quercetina** 250 mg dos veces al día (o un suplemento mixto de flavonoides). Debido a la posible interacción farmacológica entre la quercetina y la ivermectina (ver arriba), **estos medicamentos no deben tomarse simultáneamente** (es decir, deben escalonarse por la mañana y por la noche).
- **Zinc** 75-100 mg / día (**zinc elemental**)
- En pacientes sintomáticos se recomienda monitorización con **pulsioximetría domiciliaria** (por hipoxia asintomática). Deben reconocerse las limitaciones de los pulsioxímetros domésticos y se prefieren los dispositivos validados. Deben tomarse varias lecturas a lo largo del día y una tendencia a la baja debe considerarse preocupante. **La desaturación basal o ambulatoria <94% debe impulsar el ingreso hospitalario.** Se sugiere la siguiente orientación:

- Utilice el dedo índice o medio; evitar los dedos de los pies o el lóbulo de la oreja
- Sólo acepte valores asociados con una señal de pulso fuerte
- Observe las lecturas durante 30 a 60 segundos para identificar el valor más común
- Quitar el esmalte de uñas del dedo en el que se toman las medidas.
- Caliente las extremidades frías antes de la medición

3.2 Tratamientos de segunda línea

- **Vitaminas del complejo B**
- **Terapia anti-andrógenos.** Los andrógenos aumentan la infectividad del SARS-CoV-2 al promover la expresión de la proteasa transmembrana (TMPRSS2) que prepara la entrada de la proteína viral de pico. Además, los andrógenos son proinflamatorios. **La espironolactona es el antiandrógeno de elección** (tanto en hombres como en mujeres). La espironolactona tiene efectos pleiotrópicos en COVID-19, incluidos antiandrógenos, antiinflamatorios, antifibróticos y restaura el RAAS (angiotensina 1-7). **La dosis antiandrogénica óptima de espironolactona parece ser de 100 mg dos veces al día.** La **proxalutamida** es el antiandrógeno más potente; se ha demostrado que este agente tiene una eficacia notable en pacientes con COVID. Los inhibidores de la 5-alfa reductasa dutasterida o finasterida son agentes antiandrógenos de segunda línea (tanto en hombres como en mujeres). Estos medicamentos bloquean la conversión de testosterona en la dihidrotestosterona, la hormona biológicamente más activa. La **finasterida** tiene una semivida muy corta de 6 horas, en comparación con las 5 semanas de la **dutasterida**. Tanto la espironolactona como la dutasterida disminuyen la expresión de TMPRSS2. Múltiples estudios clínicos apoyan la idea de que los andrógenos exacerban el COVID-19 y que la terapia antiandrógeno mejora los resultados clínicos. Se ha demostrado que los antiandrógenos **dutasterida, proxalutamida y espironolactona** reducen el tiempo de eliminación viral, mejoran el tiempo de recuperación y reducen la hospitalización (pacientes ambulatorios), así como la mortalidad (pacientes hospitalizados) tanto en hombres como en mujeres. La **dutasterida** se ha utilizado en mujeres con alopecia y se ha informado que es segura. **Sin embargo, este agente DEBE evitarse en mujeres embarazadas.** Por lo tanto, recomendamos 2 mg de **dutasterida** el día 1, seguido de 1,0 mg durante 10 días.
- **Nitazoxanida (NTZ)** 600 mg dos veces al día durante 5 días se demostró que la reduce la progresión de la enfermedad, la hospitalización y la muerte cuando se usa temprano en pacientes ambulatorios con enfermedad leve a moderada. Se ha demostrado que la combinación de NTZ e ivermectina reduce la carga viral y la progresión de los síntomas en pacientes ambulatorios con COVID-19. NTZ es un fármaco antiparasitario oral que tiene actividad contra muchos protozoos y helmintos, y se ha demostrado que, al igual que la ivermectina, tiene efectos antivirales e inmunomoduladores. Al igual que la ivermectina, la NTZ tiene una actividad antiviral de amplio espectro que incluye el SARS-CoV-2. Además, como la NTZ y la ivermectina tienen diferentes modos de acción, es probable que estos dos fármacos tengan efectos antivirales y antiinflamatorios sinérgicos. Por lo tanto, NTZ debe considerarse como una alternativa a la ivermectina, o como parte de una combinación de múltiples fármacos

que incluye ivermectina. Cabe señalar que, si bien NTZ es relativamente barata en la mayor parte del mundo, en los EE.UU es muy cara.

- **Fluvoxamina** 50 - 100 mg dos veces al día. Este ISRS se recomienda en aquellos pacientes con síntomas más graves / enfermedad más avanzada. La fluvoxamina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que activa los receptores sigma-1 disminuyendo la producción de citocinas. Además, la fluvoxamina reduce la captación de serotonina por las plaquetas, reduce la liberación de histamina de los mastocitos, interfiere con el tráfico lisosómico del virus e inhibe la degradación de la melatonina. Los medicamentos antidepresivos (ISRS) reducen el contenido de serotonina plaquetaria, disminuyendo así la liberación de serotonina luego de la agregación plaquetaria. El uso de antidepresivos se ha asociado con un riesgo menor de intubación y muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19. La **fluoxetina (Prozac; 20-40 mg al día)** tiene actividad contra el receptor sigma-1 y es una alternativa en caso de que la fluvoxamina no esté disponible.
- **N-acetilcisteína (NAC)** 600 – 1200 mg oral dos veces al día. NAC es el precursor del glutatión reducido. La NAC penetra en las células donde se desacetila para producir L-cisteína, lo que promueve la síntesis de GSH. Con base en una amplia gama de mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores, la administración oral de NAC probablemente desempeñe un papel coadyuvante para atenuar la gravedad de la COVID-19. No está claro si la NAC tiene un beneficio adicional sobre la administración de otros agentes antioxidantes/antiinflamatorios (es decir, melatonina, flavonoides, vitamina C, fluvoxamina, etc.). Sin embargo, este medicamento extremadamente barato carece de efectos adversos significativos.

3.3 Tratamientos opcionales y de beneficio incierto

- **Opcional: Vascepa (ácido etil eicosapentaenoico)** 4 gr al día o Lovaza (EPA / DHA) 4 gr al día; alternativo DHA / EPA 4 gr al día. Las tabletas de Vascepa y Lovaza se deben tragar y no se pueden triturar, disolver ni masticar. Los **ácidos grasos omega-3** tienen propiedades antiinflamatorias y juegan un papel importante en la resolución de la inflamación. Los omega-3 reprograman los macrófagos / monocitos de un fenotipo M1 a un fenotipo M2. Como se analiza más adelante, esto es fundamental en el tratamiento de COVID-19. Además, los ácidos grasos omega-3 pueden tener propiedades antivirales.
- **Opcional: Maraviroc** 300 mg dos veces al día durante 10 días. Maraviroc es un bloqueador del receptor de quimiocina 5 C-C (CCR5). Los datos genómicos y proteómicos han demostrado que el eje CCR5 juega un papel importante en la fisiopatología de la infección por coronavirus, principalmente al reclutar monocitos activados en el pulmón. Los datos preliminares demostraron que la alteración del eje CCR5 con anticuerpos monoclonales se asoció con mejores resultados en pacientes con COVID-19. Maraviroc es un bloqueador CCR5 que se ha

utilizado ampliamente en pacientes con VIH, con un buen historial de seguridad. Los datos emergentes sugieren que maraviroc puede ser útil como agente adyuvante tanto en la infección aguda por COVID-19 como en el síndrome de covid prolongado. Sin embargo, en este momento hay datos limitados publicados sobre la utilidad de este fármaco. **Debido al muy bajo riesgo de hepatotoxicidad, se recomiendan las pruebas de función hepática.** Sin embargo, el precio y la disponibilidad pueden ser un problema.

- **Opcional: Famotidina** 40 mg dos veces al día. (reducir la dosis en pacientes con disfunción renal)
- **Opcional: aerosol nasal de interferón- α / β , inhalación o inyección.** Cabe señalar que el zinc potencia los efectos del interferón.
- **Beneficio poco claro. Losartán** 50-100 mg cada día (reducir a 25-50 mg con insuficiencia renal) o telmisartán 40-80 mg dos veces al día (reducir a 40 mg cada día / dos veces al día con insuficiencia renal). SARS-CoV-2 se une al receptor ACE-2 con internalización del receptor y disminución de la actividad ACE-2. Esto da como resultado un aumento de los niveles circulantes de angiotensina II con una disminución de los niveles del vasodilatador angiotensina 1-7. Se ha demostrado que los niveles elevados de angiotensina II se relacionan linealmente con la carga viral y la lesión pulmonar. La función de los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) en pacientes con COVID-19 es controvertida, ya que los estudios clínicos han producido resultados contradictorios. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los BRA pueden actuar de forma sinérgica con las estatinas. **Los BRA están contraindicados durante el embarazo.**
- **Beneficio inconcluso: corticosteroides inhalados** (budesonida). Dos ECA recientes demostraron una mejoría sintomática más rápida en pacientes ambulatorios con COVID-19 tratados con budesonida inhalada; sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de hospitalización. Cabe señalar que ambos estudios fueron abiertos (sin placebo en el brazo de control) y que el criterio de valoración principal era subjetivo (tiempo hasta la resolución de los síntomas). Los corticosteroides regulan a la baja la expresión de interferones (las defensas antivirales primarias del huésped) y regulan a la baja la expresión de ACE-2 (perjudicial). Además, dos estudios a nivel de población sugieren que los corticosteroides inhalados pueden aumentar el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19. En un ECA más reciente, el corticosteroide inhalado Ciclesonida falló en alcanzar el principal criterio de valoración de eficacia, es decir la reducción en el tiempo para aliviar todos los síntomas relacionados con COVID-19. Según estos datos, no está clara la función de los corticosteroides inhalados en la fase inicial de COVID-19.
- **Beneficio poco claro (es mejor evitarlo). Colchicina** 0,6 mg dos veces al día durante 3 días y luego reducir a 0,6 mg al día durante un total de 30 días. En el estudio COLCORONA, la colchicina redujo la necesidad de hospitalización (4,5 frente a 5,7%) en pacientes de alto riesgo. La colchicina se asoció con un mayor riesgo de efectos secundarios, sobre todo diarrea y embolia pulmonar. Cabe señalar que en el ensayo RECOVERY, la colchicina no logró demostrar un beneficio en la supervivencia de los pacientes hospitalizados. Debido a las interacciones farmacológicas potencialmente graves con la ivermectina (y otros inhibidores del CYP 3A4 y de

la glicoproteína p), así como con las estatinas, junto con su beneficio marginal, **es mejor evitar la colchicina**.

- **No recomendado: corticosteroides sistémicos.** **En la fase sintomática temprana** (fase de replicación viral), **los corticosteroides pueden aumentar la replicación viral y la gravedad de la enfermedad.**
- **No recomendado:** La **azitromicina** profiláctica, así como la doxiciclina o los antibióticos quinolónicos tienen poco beneficio en pacientes con COVID-19.
- **No recomendado. Anticuerpos monoclonales.** El cóctel REGN-COV2 de Regeneron y el cóctel monoclonal de Lilly tienen una actividad mínima contra la variante Omicron y ya no se pueden recomendar. **Sotrovimab** es un anticuerpo monoclonal que neutraliza el SARS-CoV-2 al atacar un epítipo conservado evolutivamente que se encuentra fuera del motivo de unión al receptor que evoluciona rápidamente. In vitro, los datos sugieren que Sotrovimab retuvo la actividad contra variantes de interés y preocupación (VOC), incluido Omicron, sin embargo, el papel de este agente aún no se ha establecido.
- **No recomendado: Molnupiravir.** Este es un fármaco mutagénico reciclado de la industria farmacéutica que parece tener poco papel en el tratamiento de Covid-19. Los datos posteriores a la inscripción demostraron que hubo menos pacientes con placebo que fueron hospitalizados o murieron el día 29 en comparación con los pacientes que recibieron la intervención (4,7 % frente a 6,2 %, respectivamente).
- **No recomendado. Paxlovid.** Pfizer ha publicado los resultados provisionales de su estudio Paxlovid en un comunicado de prensa con datos publicados limitados sobre este fármaco. Este fármaco tiene numerosas interacciones fármaco-fármaco. La utilidad y seguridad de este fármaco aún no se ha establecido.

3.4 Tratamiento post COVID (Omicron)

Los pacientes que se han recuperado de Omicron deben tener una inmunidad natural sólida y no se requiere profilaxis con ivermectina o hidroxicloroquina (¡al menos hasta que aparezca una nueva variante!). Todavía se recomiendan los siguientes suplementos nutricionales.

- Vitamina D3 para mantener niveles > 50 ng/ml
- Vitamina C 500-1000 mg/día
- Melatonina (de liberación lenta) 2-6 mg por la noche (en mayores de 40 años)
- Higiene orofaríngea. Enjuague bucal antiviral y antibacteriano para la higiene bucal.
- Opcional: Nigella Sativa
- Opcional: suplemento de flavonoides mixtos
- Opcional: Ácido graso Omega-3
- Opcional: Aspirina 80-325 mg/día en aquellos con riesgo de trombosis venosa profunda

3.5 Manejo de Pacientes Pediátricos (Protocolo CHILD CARE)

En los niños, el riesgo de enfermedad grave (incluida la hospitalización y la muerte) aumenta en aquellos con obesidad y comorbilidades. Se debe considerar el tratamiento con ivermectina/HCO, bajo la supervisión de un pediatra, en aquellos con comorbilidades y aquellos que son gravemente sintomáticos.

- **C:** Las condiciones crónicas deben recibir un manejo óptimo
 - Diabetes, cardiopatía congénita, obesidad, enfermedad pulmonar crónica
- **H:** Hidroxicloroquina
 - Niños y adolescents
 - 4-5 mg/kg día en 1 o 2 tomas divididas; máximo de 400 mg/día
- **I:** Ivermectina
 - 0.2-0.3 mg/kg al día por 5 días
 - Parece segura en niños < 15 kg
- **L:** Estilo de Vida
 - Nutrición, higiene del sueño, movimiento/ejercicio, relaciones de apoyo
- **D:** Vitamina D
 - Dosis: depende de la latitud, el color de la piel, la exposición al sol, etc.
 - Infantes: 400-800 UI/ día
 - Niños pequeños: 1000-2000 UI/ día
 - Niños de primaria: 2000-4000 UI/ día
 - Adolescentes: 4000-5000 UI/ día

Si se desconoce el nivel de vitamina D o se sospecha una deficiencia, sugiera duplicar las dosis de mantenimiento iniciales durante 5 a 7 días durante la fase aguda de la infección por COVID-19.
- **C:** Vitamina C
 - 0–12 meses: 100 mg/día
 - 1-3 años: 200 mg/día
 - 4-8 años: 500 mg/día or 250 mg dos veces al día
 - 9-13 años: 500mg dos veces al día
 - 14-18 años 500mg tres veces al día

Si los pacientes pediátricos con COVID tienen comorbilidades, la vitamina C IV en dosis de 1 a 6 gramos en una sola infusión puede brindar excelentes beneficios antivirales y antioxidantes.
- **A:** Vitamin A
 - 1-3 años: 300 mcg/día (1000 unidades)
 - 3-8 años: 400 mcg/día (1333 unidades)
 - 9-13 años: 600 mcg/día (2000 unidades)
 - > 14 años varones: 900 mcg/día (3000 unidades)
 - > 14 años hembras: 700 mcg/día (2333 unidades)
- **R:** Recuperación (tasa de supervivencia 99.998%). **Reintegración** social.

- **E:** Etcétera: Zinc, Quercetina, Melatonina, Higienización orofaríngea, Kéfir y Probióticos.
 - **Zinc:** disponible en forma de pastillas, masticables, líquidas o en cápsulas. Cuando se administra con alimentos, generalmente se tolera bien. Si el paciente tiene náuseas, administre menos con mayor frecuencia.
 - Bebés y niños pequeños, 10 mg dos veces al día
 - 3-6 años, 20-25 mg dos veces al día
 - > 6 años se sugiere 25 mg hasta tres veces al día
 - **Quercetina:** 250-500mg diarios, dependiendo de la edad
 - **Melatonina:** 0,3 mg - 3 mg por la noche. Evitar en niños pequeños < 12 meses. Si el niño puede tragar melatonina de liberación prolongada, es menos probable que tenga despertares de rebote; algunos niños tienen pesadillas vívidas con la melatonina.
 - **Desinfección orofaríngea:** muchos niños se resistirán a esta idea, pero convertirlo en un juego puede ayudar. Intente organizar concursos de gárgaras entre padres e hijos para ver quién "gana". Después del tiempo deseado, el padre puede escupir y "perder". Trate de practicar olfatear juntos antes de los enjuagues nasales y ofrezca recompensas sociales por el cumplimiento. Algunos niños piensan que es interesante cómo un enjuague entra por una fosa nasal y sale por la otra con un Neti Pot. Empoderar a los niños para que cumplan dándoles opciones (p. ej., ¿quieres hacer gárgaras antes o después de que leamos un libro?)
 - **Kéfir y probióticos:** Dependiendo de la marca, estos productos pueden tener un alto contenido de azúcar, lo que promueve la inflamación. Busque marcas sin azúcar añadida ni jaleas de frutas y elija productos con más de una cepa de lactobacilos y bifidobacterias. Trate de elegir probióticos que también sean libres de gluten, caseína y soja.
 - **Curcumina:** bien tolerada en la mayoría de los niños (mayores de 2 años, 300 mg/día; 4-5 años 600 mg/día; adolescentes 600 dos veces al día).
 - **Famotidina** (antagonista del receptor H2) en niños de alto riesgo. Aprobado en bebés hasta 1 mes de edad. Dosis de 0,5-1 mg/kg q día o dividida bid.
 - **N-acetilcisteína (NAC),** la mayoría de los niños la toleran bien la aunque advertimos a los padres que puede oler a huevos podridos. La dosificación varía según la edad, desde 300 mg/día para niños pequeños hasta 600 mg dos veces al día para adolescentes.

Figura 7a. Protocolo de tratamiento temprano I-Mask

I-MASK+

PROTOCOLO PROFILAXIS Y TRATAMIENTO AMBULATORIO TEMPRANO PARA COVID-19

PROTOCOLO DE PROFILAXIS (para la variante Delta)

ANTIVIRALES Y ANTISÉPTICOS

Ivermectina²

Prevención constante

0,2 mg/kg per dose (tomar con o después de una comida) — dos veces por semana mientras el riesgo de enfermedad sea elevado en su comunidad. Alternativa: **Hidroxicloroquina** tableta de 200 mg diaria

Profilaxis posterior a la exposición al COVID-19³

0,4 mg/kg per dose (tomar con o después de una comida) – una dosis hoy, y repetir a las 48 horas

Alternativa: **Hidroxicloroquina** 400 mg dos veces al día el día 1, luego 200 mg dos veces al día los días 2 y 3

Gárgaras de enjuague bucal

2 veces al día — hacer gárgaras (no tragar) con un enjuague bucal antiséptico con cloruro de cetilpiridinio (por ejemplo, Scope™, Act™, Crest™), solución de povidona/yodo al 1% o Listerine™ con aceites esenciales.

TERAPIA DE REFUERZO INMUNOLÓGICO/DE APOYO

Vitamina D3	Para la dosis optima ver Tablas 3 y 4
Vitamina C	500–1.000 mg dos veces al día
Quercetina	250 mg/día
Zinc	30–40 mg/día (zinc elemental)
Melatonina	6 mg antes de acostarse (causa somnolencia)

ALTERNATIVA A LA IVERMECTINA

Nigella Sativa 40 mg/kg diarios⁴
(semilla de comino negro)
Se debe utilizar si no se dispone de ivermectina o se añade a la ivermectina para una prevención óptima.

Figura 7b. Higienización naso-orofaríngea

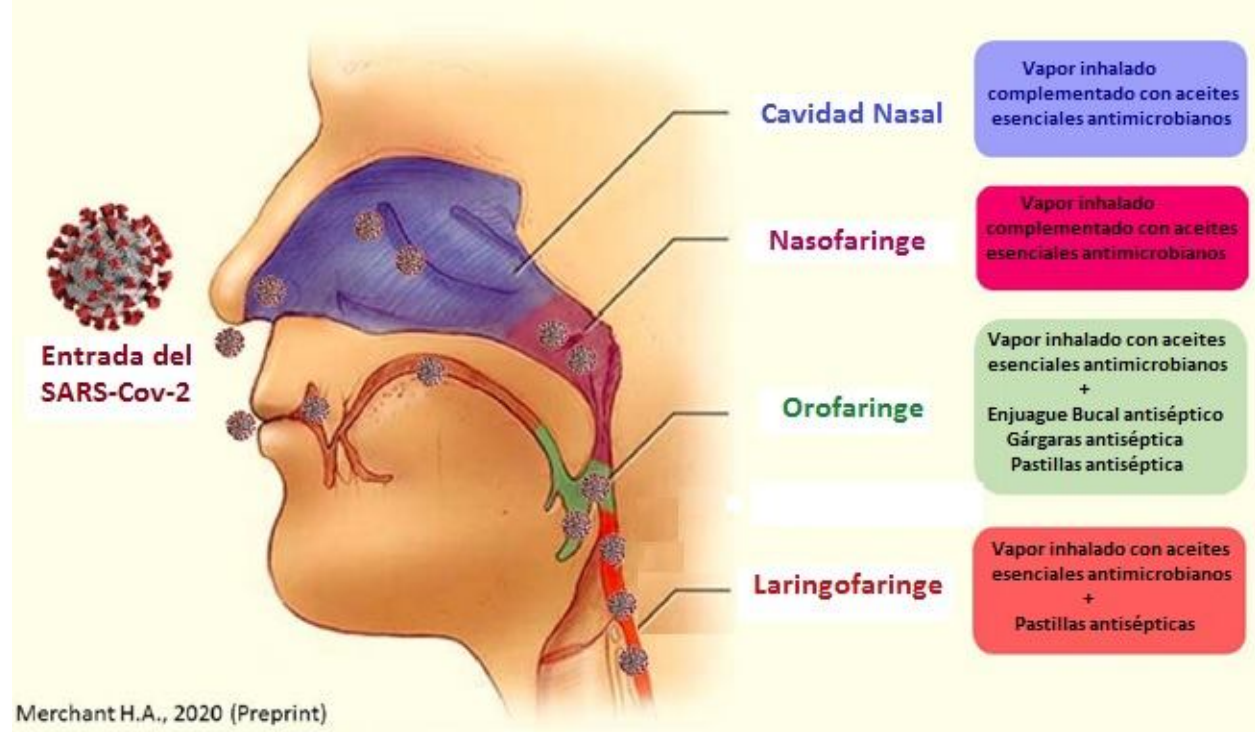


Figura 7c. Productos comerciales disponibles para la desinfección naso-orofaríngea



4. Pacientes con síntomas leves (en el piso / sala en el hospital)

4.1 Terapias de primera línea (en orden de prioridad)

- Es importante señalar que **la ivermectina, la heparina de bajo peso molecular y los corticosteroides forman la base de la atención del paciente hospitalizado**. Múltiples ECA han demostrado que ambos fármacos reducen la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19 (Ver meta-análisis independiente Figura 8).
- **Ivermectina** 0,4 - 0,6 mg / kg diariamente durante 5 días o hasta que se recupere. **Es posible que se requiera una dosis más alta en pacientes con enfermedad más grave y en aquellos en los que se retrasa el tratamiento**. Si bien la ivermectina conserva la eficacia total contra las variantes (lo mejor que sabemos), la variante Delta da como resultado cargas virales muy altas y puede tardar más en erradicarse. La ivermectina se toma mejor con una comida o simplemente después de una comida (mayor absorción). Cabe señalar que la ivermectina tiene potentes propiedades antiinflamatorias además de sus propiedades antivirales. Los datos preliminares sugieren que la ivermectina en una dosis de 0,3-0,4 mg / kg es muy eficaz contra la variante Omicron; sin embargo, de acuerdo con los principios generales de tratamiento, se prefiere el tratamiento temprano. Consulte las interacciones farmacológicas arriba.
- **Nitazoxanida (NTZ)** 600 mg dos veces al día durante 7 días. Por lo tanto, NTZ debe considerarse como una alternativa a la ivermectina, o como parte de una combinación de múltiples medicamentos que incluye la ivermectina. Cabe señalar que, si bien NTZ es relativamente barata en la mayor parte del mundo, es muy caro en los EE.UU.
- **Metilprednisolona** 80 mg en bolo y luego 40 mg cada 12 horas (alternativa: bolo de 80 mg seguido de infusión 80 mg / 240 ml de solución salina intravenosa normal a 10 ml / h); aumentar a 80 mg y luego a 125 mg cada 12 horas en pacientes con síntomas progresivos y aumento de la proteína C reactiva (CRP). **En la actualidad existe evidencia abrumadora e irrefutable de que los corticosteroides reducen el riesgo de muerte en pacientes con fase pulmonar** de COVID-19, es decir, aquellos que requieren oxígeno suplementario o niveles más altos de soporte. Creemos que el uso de **dexametasona en dosis fija baja es inapropiado** para el tratamiento de la **fase pulmonar** de COVID-19 (ver la sección sobre MATH + más abajo). El papel de los corticosteroides inhalados (budesonida) no está claro y parece ser bastante limitado (como se revisó anteriormente). Si bien 1) **la metilprednisolona es el corticosteroide de elección** (ver más abajo), en aquellas regiones / países donde no está disponible, los siguientes corticoides (en orden de preferencia) pueden ser sustituidos por metilprednisolona (con dosis ajustada según las dosis de metilprednisolona), 2) prednisolona, 3) prednisona, 4) hidrocortisona y 5) ÚLTIMO dexametasona.
- **Enoxaparina** 1 mg / kg cada 12 horas (ver ajustes de dosis y monitorización de Xa a continuación). Los ensayos ATTACC, ACTIV-4a y REMAP-CAP los ensayos demostraron una reducción significativa del criterio de valoración principal (combinación de días de soporte de órganos y mortalidad hospitalaria) independientemente de los niveles de Dímero-D.

- **Vitamina C** 500 a 1000 mg cada 6 horas y Quercetina 250 a 500 mg dos veces al día (si está disponible)
- **Zinc** 75-100 mg / día (zinc elemental)
- **Melatonina** 6 mg por la noche.
- **Terapia anti-andrógenos** (tanto hombres como mujeres). La **Espironolactona** 100 mg dos veces al día durante 10 días. Segunda línea de anti-andrógenos: **Dutasterida** 2 mg el día 1, seguido de 1,0 mg durante 10 días. **EVITE EN EL EMBARAZO.**
- **Fluvoxamina** 50-100 mg dos veces al día. La **fluoxetina** 20-40 mg al día es una alternativa.

4.2 Tratamientos de segunda línea y opcionales

- **Vitamina D.** Para pacientes hospitalizados con COVID-19, el esquema de dosificación que se sugiere figura en la Tabla 6 (se sugiere **CALCIFEDIOL** y no vitamina D3 o calcitriol). La vitamina D3 requiere hidroxilación en el hígado para convertirse en 25(OH)D, lo que provoca un retraso de unos 3 a 4 días. Esto puede explicar la falta de beneficio de la vitamina D3 en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. El calcifediol ya está 25-hidroxilado y, por lo tanto, pasa por alto el hígado y está disponible en la circulación dentro de las cuatro horas posteriores a la administración. Entre otros beneficios, permite potenciar el sistema inmunológico y mejorar las funciones de otros sistemas en un día. La dosis única administrada por vía oral de calcifediol eleva la concentración sérica de 25(OH)D en cuatro horas. Por lo tanto, el calcifediol es particularmente útil en infecciones agudas como COVID-19 y en sepsis. La dosis oral única de calcifediol se calcula en 0,014 mg/kg de peso corporal (Tabla 6). Para que sea más eficaz, se debe administrar una dosis de carga de vitamina D3 con o dentro de la primera semana de la administración de calcifediol (Tabla 6, columna 5). **No recomendamos el uso de calcitriol [1,25(OH)2D]. El calcitriol tiene un efecto mínimo sobre las células inmunitarias. Además, la dosis efectiva (ED50) y el nivel tóxico se superponen en la dosis sugerida actualmente para COVID-19**
- **Aspirina** 325 mg (si no está contraindicado). La infección por COVID de moderada a grave produce una activación plaquetaria profunda que contribuye al estado protrombótico y aumenta la respuesta inflamatoria.
- **Vitaminas del complejo B**
- **N-acetilcisteína** 600-1200 mg vía oral dos veces al día
- **Atorvastatina** 40-80 mg / día (reduzca la dosis a 40 mg si se toma con ivermectina debido a una posible interacción fármaco-fármaco). Las estatinas tienen efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antibacterianos y antivirales pleotrópicos. Las estatinas reprograman

macrófagos / monocitos de un fenotipo M1 a un fenotipo M2. Como se discutirá más adelante, esto es crítico en el manejo de COVID-19. Además, las estatinas disminuyen la expresión de PAI 1. Se ha demostrado que la simvastatina reduce la mortalidad en el fenotipo de ARDS hiperinflamatorio. Los datos preliminares indican que la atorvastatina puede mejorar los resultados en pacientes con COVID-19. **Debido a las numerosas interacciones farmacológicas (incluyendo ivermectina) se debe evitar la simvastatina.**

- **Opcional: Maraviroc** 300 mg dos veces al día durante 10 días (consulte la discusión anterior y la sección de covid prolongado).
- **Opcional Famotidina** 40 mg dos veces al día (20–40 mg / día en los pacientes con insuficiencia renal). La famotidina puede ser útil por su efecto protector sobre la mucosa gástrica, sus propiedades antivirales y sus propiedades bloqueadoras de la histamina.
- **Opcional: Inhibidores de JAK ruxolitinib o baricitinib.** Los inhibidores de JAK se dirigen a JAK1, JAK2, JAK3 y cuya inhibición regula a la baja la vía de señalización JAK / STAT disminuyendo las concentraciones de citocinas. Se ha demostrado que estos fármacos reducen el uso de ventilación mecánica y el riesgo de muerte. En estos estudios se utilizaron dosis bajas de corticosteroides. El papel de los inhibidores de JAK con la dosificación adecuada de corticosteroides no está claro. Los inhibidores de JAK deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, así como en aquellos con linfopenia (< 500) y neutropenia (< 1000). La seguridad de estos fármacos es incierta ya que son nefrotóxicos y mielosupresores.
- **Opcional:** el agente antiserotonina **ciproheptadina** 4–8 mg oral cada 6 horas debe considerarse en pacientes con enfermedad más grave. Los pacientes con COVID-19 tienen niveles circulantes aumentados de serotonina, probablemente como resultado de una mayor activación plaquetaria y una disminución de la eliminación por la circulación pulmonar debido a una vasculopatía microcirculatoria extensa. El aumento de la serotonina circulante se relaciona con vasoconstricción pulmonar, renal y cerebral, y puede explicar en parte el desajuste V / Q y la reducción del flujo sanguíneo renal que se observa en pacientes con infección grave por COVID-19. Además, la serotonina en sí estimula la agregación plaquetaria creando la propagación de un ciclo inmunotrombótico. Además, el bloqueo del receptor de serotonina puede reducir la progresión a fibrosis pulmonar.
- **Vascepa** (ácido etil eicosapentaenoico) 4 gr al día o **Lovaza** (EPA / DHA) 4 gr al día; o alternativo DHA / EPA 4 gr al día Los comprimidos de Vascepa y Lovaza se deben tragar y no se pueden triturar, disolver ni masticar.
- **NO RECOMENDADO: Remdesivir** **El ensayo SOLIDARITY publicado recientemente no demostró beneficio alguno de este agente en la mortalidad en toda la cohorte de tratamiento ni en algún subgrupo.** El estudio de VA no mostró algún beneficio en la mortalidad con Remdesivir y sí una estadía hospitalaria más prolongada. Más recientemente, el ensayo DisCoVeRy no encontró beneficio del remdesivir en los resultados. **Un metanálisis de los seis ECA publicados no demuestra una reducción de la mortalidad con Remdesivir; Curiosamente, los estudios independientes demuestran una tendencia al daño, mientras que los dos estudios realizados**

por Gilead demuestran un beneficio en la mortalidad (Ver Figura 9). Remdesivir sólo debe prescribirse en la fase temprana de replicación viral del COVID-19 (fase sintomática temprana); esto se vuelve logísticamente difícil ya que el fármaco debe administrarse por vía intravenosa durante al menos 3 dosis.

- **No recomendado:** azitromicina, doxiciclina o antibióticos de quinolonas.
- **No recomendado:** Colchicina. El reclutamiento para el brazo de colchicina del ensayo RECOVERY se cerró porque no se observó ningún beneficio en la mortalidad con la colchicina (Mortalidad 20% colchicina vs 19% estándar de atención). Además, **existen interacciones medicamentosas potencialmente graves con el uso de colchicina y CYP 3A4 e inhibidores de la Glucoproteína-P (ivermectina, antibióticos macrólidos, ciclosporina, etc.) así como con el uso de estatinas**
- **N/C (Cánula Nasal)** 2L/min de ser necesario (máx. 4 L/ min; considere transferencia temprana a la UCI (Unidad de cuidados intensivos) para escalar la atención.
- Evite los tratamientos de nebulización y respiratorios. Use “**Spinhaler**” o MDI (inhalador de dosis medida) y espaciador si es necesario.
- Transferir TEMPRANO a la UCI por el aumento de los signos / síntomas respiratorios, aumento de las necesidades de oxígeno y desaturación arterial.

Tabla 6. Un régimen de calcifediol* (una dosis simple) para elevar rápidamente la 25(OH)D sérica por encima de 50 ng/mL**

Peso (libras)	Peso (kgs)	Calcifediol (mg)#	Equivalente in UI	Si el calcifediol no está disponible, un bolo de vitamin D ₃ de
15 – 21	7 – 10	0,1	16.000	20.000
22 – 30	10 – 14	0,15	24.000	35.000
31 – 40	15 – 18	0,2	32.000	50.000
41 – 50	19 – 23	0,3	48.000	60.000
51 – 60	24 – 27	0,4	64.000	75.000
61 – 70	28 – 32	0,5	80.000	100.000
71 – 85	33 – 39	0,6	96.000	150.000
86 – 100	40 – 45	0,7	112.000	200.000
101 – 150	46 – 68	0,8	128.000	250.000
151 – 200	69 – 90	1,0	160.000	300.000
201 – 300	91 – 136	1,5	240.000	400.000
>300	> 137	2,0	320.000	500.000

* Calcifediol: vitamina D parcialmente activada, 25(OH)D
 ** Usar lo antes posible en personas con COVID-19, sepsis, enfermedad de Kawasaki, síndrome inflamatorio multisistémico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, quemaduras y deficiencia de vitamina D al principio del embarazo u otras emergencias clínicas.
 # La medida (o la concentración) de 25(OH)D en suero no es necesaria

(Con permiso de SJ Wimalawansa).

Figura 8. Metanálisis en tiempo real de ivermectina de 71 estudios (de ivmeta.com)

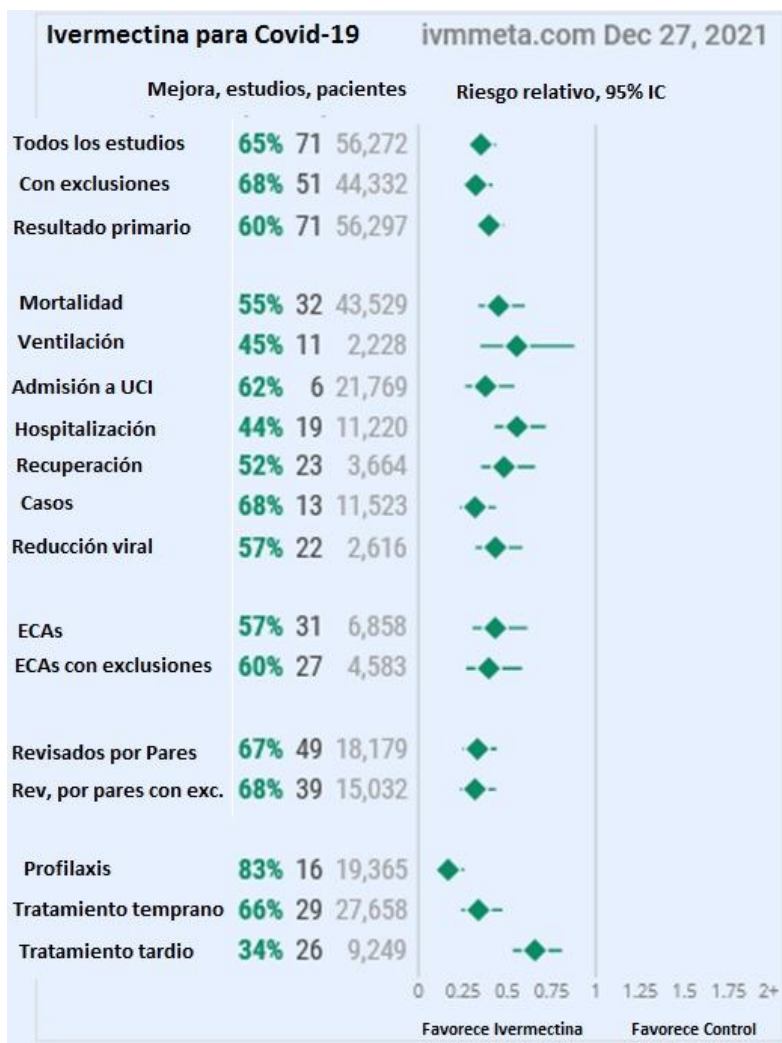
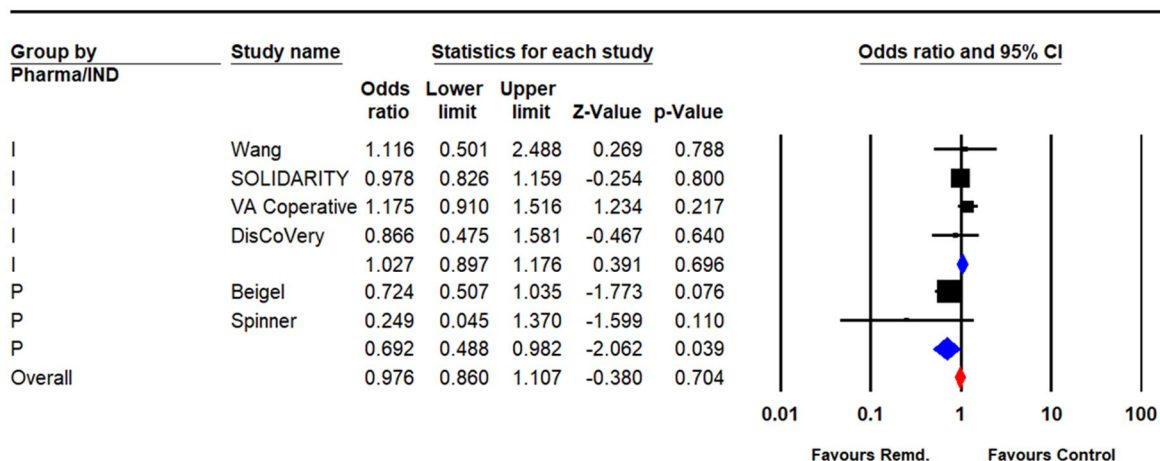


Figura 9. Meta- Análisis de los ECA de Remdesivir agrupados por estudios independientes (I) y los realizados por la Farmacéutica Gilead™ (P)



Meta Analysis

5. PROTOCOLO MATH + (Para Pacientes Ingresados en la UCI)

5.1 Componentes principales

- 1. Metilprednisolona** Dosis de carga de 80 mg de y luego 40 mg cada 12 horas durante al menos 7 días y hasta que se transfiera fuera de la unidad de cuidados intensivos. En pacientes con un aumento de la CRP o empeoramiento del estado clínico, aumente la dosis a 80 mg cada 6 horas luego disminuya la dosis según corresponda. Es posible que se requieran 500 a 1000 mg / día de metilprednisolona a pulso por 3 días (luego disminuir progresivamente). Sugerimos que todos los pacientes ingresados en la UCI se realicen una CT (tomografía computarizada) de tórax al momento de la admisión para permitir la estratificación del riesgo según la extensión de la enfermedad; aquellos con enfermedad extensa deben comenzar con corticosteroides en dosis altas (ver la sección más adelante sobre COVID grave). **Como se muestra en la Tabla 7, la metilprednisolona es el corticosteroide de elección. Los estudios observacionales y aleatorios demostraron claramente la superioridad de la metilprednisolona sobre la dexametasona en dosis bajas.** Estos hallazgos clínicos están respaldados por un estudio genómico. **La metilprednisolona debe retirarse lentamente durante dos semanas una vez que se suspende el oxígeno para prevenir la recaída / recurrencia** (20 mg dos veces al día una vez fuera de oxígeno, luego 20 mg / día durante 5 días, luego 10 mg / día durante 5 días). Si bien 1) la metilprednisolona es el corticosteroide de elección (ver más abajo) en aquellas regiones / países donde no está disponible, los siguientes (en orden de preferencia) pueden ser sustituidos por metilprednisolona (con dosis ajustada según las dosis de metilprednisolona), 2) prednisolona, 3) prednisona, 4) hidrocortisona y 5) ÚLTIMO dexametasona.
- 2. Ácido ascórbico (Vitamina C)** 50 mg / kg (o 3000 mg) intravenoso (IV) cada 6 horas durante al menos 7 días y / o hasta que se transfiera fuera de la UCI. Se debe considerar una megadosis de vitamina C en pacientes gravemente enfermos, aquellos con insuficiencia respiratoria progresiva y como terapia de rescate: 25 gr de vitamina C en 200-500 cc de solución salina durante 4-6 horas cada 12 horas durante 3-5 días, luego 3 gr IV cada 6 horas por un total de 7 a 10 días de tratamiento (consulte también <https://www.youtube.com/watch?v=Au-mp6RZjCQ>). La vitamina C en megadosis parece segura en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) y enfermedad renal crónica (ERC). En pacientes con falla renal crónica (FRC), una dosis de 12,5 gr cada 12 horas puede ser un compromiso adecuado. En el estudio de Lankadeva et. al., las mega dosis de vitamina C aumentaron el flujo sanguíneo cortical renal y la pO2 cortical renal; no se detectaron cristales de oxalato. Tenga cuidado con las pruebas de glucosa en el lugar de atención (ver más abajo). La absorción oral está limitada por el transporte saturado y es difícil alcanzar niveles adecuados con la administración por vía oral. **Sin embargo, si no se dispone de vitamina C intravenosa, sería aceptable administrar vitamina C por vía oral en una dosis de 1 gr cada 4-6 horas.**
- 3. Anticoagulación:** Un análisis intermedio de los ensayos ATTACC, ACTIV-4a y REMAP-CAP demostró un aumento marginal de la mortalidad en los pacientes de la UCI tratados con anticoagulación total (35,3% frente a 32,6%). Los pacientes críticamente enfermos con COVID 19 con frecuencia tienen insuficiencia renal y es probable que, en ausencia de monitorización de

Xa, los pacientes estuvieran sobreanticoagulados. Sin embargo, se debe continuar con la anticoagulación completa en pacientes de piso transferidos a la UCI que tienen una función renal normal. En todos los demás pacientes, sugerimos una dosis intermedia de enoxaparina, es decir, 60 mg / día (tromboprofilaxis mejorada) o 0,5 mg / kg cada 12 horas. Es posible que se requiera anticoagulación completa (**enoxaparina o heparina**) en pacientes con aumento del dímero D o con complicaciones trombóticas. Debido al aclaramiento renal aumentado, algunos pacientes pueden tener una actividad anti-Xa reducida a pesar de las dosis estándar de HBPM. Por lo tanto, recomendamos controlar la actividad anti-Xa con el objetivo de lograr una actividad anti-Xa de 0,5 a 0,9 UI / ml. Se sugiere heparina con CrCl <15 ml / min. También debe tenerse en cuenta que la vitamina C es un requisito previo para la síntesis de colágeno y que **la deficiencia de vitamina C se asocia clásicamente con hemorragia vascular**. Esto es relevante para el COVID-19, ya que los niveles de vitamina C son indetectables en el COVID gravemente enfermo. -19 pacientes y esto puede explicar en parte los mayores riesgos de anticoagulación en pacientes de UCI (no tratados con vitamina C). **No se recomienda el uso de nuevos anticoagulantes orales (NOAC / DOAC).**

Nota: Una SaO2 descendente y la necesidad de oxígeno suplementario deberían ser un factor desencadenante para iniciar un tratamiento antiinflamatorio.

Nota: La terminación temprana del ácido ascórbico y los corticosteroides probablemente resultará en un efecto de rebote con deterioro clínico.

5.2 Componentes de tratamiento adicionales

4. **Muy recomendado: Ivermectina** 0,6 - 0,8 mg / kg al día por vía oral durante 5 días o hasta recuperado. Se sugiere una dosis más alta (1 mg / kg) en pacientes con enfermedad grave y / o en aquellos con inicio tardío del tratamiento. Tenga en cuenta que la ivermectina tiene potentes efectos antivirales y antiinflamatorios. Como se indicó anteriormente, **los resultados clínicos son superiores con la dosis de varios días en comparación con la de un solo día.** Además, como se indicó anteriormente, se sugieren dosis más altas y un curso de tratamiento más largo con la variante Delta.
5. **Nitazoxanida (NTZ)** 600 mg dos veces al día durante 7 días. La NTZ debe considerarse como una alternativa a la ivermectina, o como parte de una combinación de múltiples medicamentos que incluye ivermectina. Cabe señalar que, si bien la NTZ es relativamente barata en la mayor parte del mundo, es muy cara en los EE.UU.
6. **Melatonina** 10 mg por la noche.
7. **Tiamina (Vitamina B1)** 200 mg intra venosa cada 12 horas durante 3-5 días y luego 200 mg al día. La tiamina puede desempeñar un papel en la atenuación de la tormenta de citocinas.
8. **Aspirina** 325 mg. La infección por COVID da como resultado una activación plaquetaria profunda que contribuye al estado pro trombótico severo y aumenta la respuesta inflamatoria. Como el

riesgo de hemorragia significativa aumenta en pacientes que reciben tanto aspirina como heparina, por lo tanto, la aspirina no debe usarse en pacientes con niveles altos de riesgo de hemorragia. **Además (como se indica a continuación) los pacientes deben recibir famotidina al mismo tiempo.**

9. **Ciproheptadina**, el agente anti-serotonina. La activación plaquetaria da como resultado la liberación de serotonina, que puede contribuir a la disfunción inmunitaria y vascular asociada con COVID-19. Por lo tanto, se debe considerar el bloqueador del receptor de serotonina ciproheptadina 4 a 8 mg oralmente cada 6 horas.
10. **Terapia anti-andrógenos** (tanto hombres como mujeres). **Espironolactona** 100 mg dos veces al día durante 10 días. Segunda línea: 2 mg de **dutasterida** el día 1, seguido de 1,0 mg durante 10 días. **Finasteride** 10 mg es una alternativa (la dutasterida no se puede triturar). **EVITE EN EL EMBARAZO.** La **bicalutamida** 150 mg al día también es una opción
11. **Fluvoxamina** 50-100 mg dos veces al día. La **fluoxetina** 20-40 mg al día es una alternativa.

5.3 Tratamientos de segunda línea

12. **Vitaminas del complejo B.**
13. **Calcifediol (25OH Vitamina D).** Dosificación como se sugiere en la Tabla 6.
14. **Vascepa (ácido etil eicosapentaenoico)** 4 g al día o Lovaza (EPA / DHA) 4 gr al día; alternativo DHA / EPA 4 gr al día. Los comprimidos de Vascepa y Lovaza se deben tragar y no se pueden triturar, disolver ni masticar.
15. **Atorvastatina** 40-80 mg / día (reducir la dosis a 40 mg si se toma con ivermectina debido a una posible interacción fármaco-fármaco). Los datos preliminares sugieren que la atorvastatina puede mejorar el resultado en pacientes con COVID-19. **Debido a las numerosas interacciones farmacológicas, se debe evitar la simvastatina.**
16. **Magnesio:** 2 gr intra venosa inmediatamente. Mantenga el magnesio entre 2,0 y 2,2 mmol / l. **Prevenga la hipomagnesemia (que aumenta la tormenta de citocinas y prolonga el Qtc).**

5.4 Tratamientos opcionales y aquellos de beneficio incierto

17. **Opcional Famotidina** 40 mg dos veces al día (20-40 mg / día en insuficientes renales).
18. **Opcional:** inhibidores de JAK **ruxolitinib o baricitinib.**

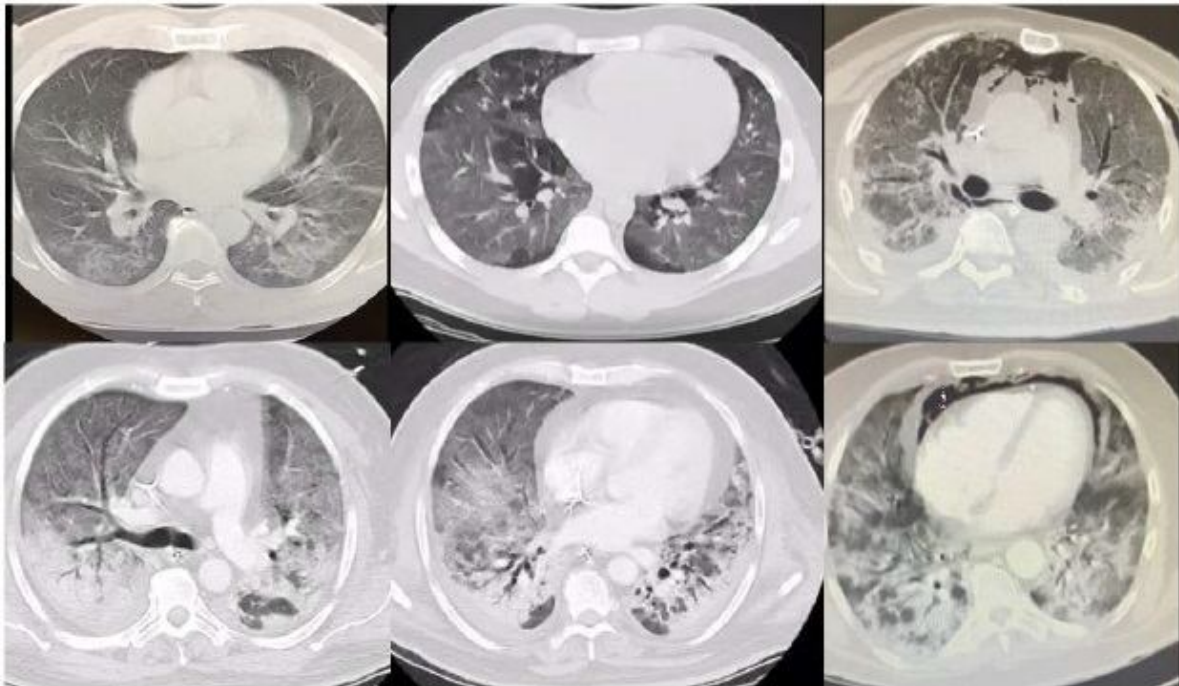
19. **Beneficio poco claro. Losartán** 50-100 mg cada día (reducir a 25-50 mg con insuficiencia renal) o **telmisartán** 40-80 mg dos veces al día (reducir a 40 mg cada día / dos veces al día con insuficiencia renal).
20. **Opcional: Maraviroc** 300 mg dos veces al día durante 10 días. Maraviroc es un antagonista de CCR5. CCR5 es una quimiocina que activa macrófagos / monocitos y cuyos niveles circulantes aumentan significativamente en COVID-19. El bloqueo del receptor CCR5 (CCR5R) repolariza macrófagos / monocitos y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (ver sección sobre repolarización macrófagos / monocitos y sección sobre covid prolongado).
21. **Beneficio poco claro. Antagonistas de CCR5, incluido Maraviroc.** CCR5 es una quimiocina que activa macrófagos / monocitos y cuyos niveles circulantes aumentan significativamente en COVID-19. El bloqueo del receptor CCR5 (CCR5R) repolariza macrófagos / monocitos y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (ver sección sobre repolarización macrófagos / monocitos).
22. **No recomendado:** la mejor información hasta la fecha sugiere que la **azitromicina** profiláctica, así como los antibióticos de doxiciclina y quinolona son de poco beneficio en pacientes con COVID-19. Los pacientes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de desarrollar superinfecciones bacterianas y la toma de antibióticos de manera profiláctica puede aumentar el riesgo de infección por organismos multi resistentes.
23. **No recomendado: Remdesivir.** Este medicamento **no tiene ningún beneficio en esta etapa de la enfermedad.**
24. **No recomendado. Suero de convalecencia ni anticuerpos monoclonales.** Sin embargo, los sueros convalescentes / anticuerpos monoclonales pueden tener una función en los pacientes con neoplasias hematológicas malignas.
25. **No recomendado. Colchicina** (ver arriba).
26. **No recomendado. Tocilizumab.** Actualmente, cinco ensayos controlados y aleatorizados no han logrado demostrar un beneficio clínico del tocilizumab. Considerando el efecto de los inhibidores de IL-6 en el perfil de mediadores inflamatorios desregulados, este hallazgo no es sorprendente. El tocilizumab puede resultar beneficioso en pacientes que reciben una dosis inadecuada de corticosteroides. En pacientes que reciben una dosis terapéutica adecuada de corticosteroides, el papel de este fármaco parece limitado.
27. **Antibióticos de amplio espectro si se sospecha neumonía bacteriana sobreañadida** según los niveles de procalcitonina y cultivo respiratorio (sin broncoscopia). Debido a la paradoja de la hiper inflamación y la inmunosupresión (una disminución importante de HLA-DR en los monocitos CD14, disfunción de las células T y disminución de los recuentos de CD4 y CD8), **las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias (especies de Candida y Aspergillus) y la reactivación viral son comunes.** Los pacientes con fiebre que no se resuelve, aumento del recuento de globulos blancos (leucocitos) e infiltrados pulmonares progresivos deben someterse

a pruebas de detección de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (APAC). La terapia de primera línea recomendada para APAC es **voriconazol o isavuconazol** (**tenga cuidado con las interacciones farmacológicas**). Si bien los recuentos bajos de CD4 son típicos de una infección grave por COVID-19, no se han informado infecciones de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP); por lo tanto, no se requiere profilaxis de la PJP.

28. **Mantenga EUVOLEMIA** (esto no es un edema pulmonar no cardiogénico). Debido a la "fase sintomática" prolongada con síntomas similares a los de la gripe (6 a 8 días), Los pacientes pueden estar agotados de volumen. Se puede justificar una **rehidratación cuidadosa con bolos de 500 ml de solución láctica de Ringer (Lactate Ringers)**, idealmente guiada por una monitorización hemodinámica no invasiva. Deben evitarse los diuréticos a menos que el paciente tenga una sobrecarga de volumen intravascular evidente. Evite la hipovolemia.
29. **Norepinefrina** temprana para la **hipotensión**. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que a pesar de la tormenta de citocinas, el choque vasodilatador es claramente poco común en el COVID-19 moderado (cuando no se complica con sepsis bacteriana). Esto parece deberse al hecho de que el TNF- α , que es "necesario" para el choque vasodilatador, está sólo mínimamente elevado.
30. **Aumento escalado de la asistencia respiratoria**; **Intente evitar la intubación si es posible**. La intubación está indicada en pacientes que han fallado la ventilación no invasiva y en aquellos pacientes con trabajo respiratorio excesivo. Un subgrupo de pacientes con COVID-19 se deteriora muy rápidamente. En estos pacientes puede ser necesaria la intubación y la ventilación mecánica.
 - a. Acepte la "**hipoxemia permisiva**" (mantenga la saturación de O₂ > 84%); seguir las saturaciones de lactato venoso y O₂ venoso central (ScvO₂) en pacientes con bajas saturaciones de O₂ arterial.
 - b. N/C (canula nasal) 1-6 L / min
 - c. Cánula nasal de alto flujo (HFNC) hasta 60–80 L / min
 - d. Prueba de Flolan inhalado (epoprostenol)
 - e. Intente de decúbito prono (reposicionamiento cooperativo de prono)
 - f. Intubación por intubadora experta; Secuencia rápida. No embolsado; PPE completo. Deben evitarse las intubaciones estrepitosas o de emergencia.
 - g. Ventilación protectora de volumen; La presión de conducción más baja y la presión de Final de Espiración Positiva (PPFE), más baja posible. Mantenga presiones de conducción <15 cm H₂O.
 - h. Sedación moderada para prevenir la autoextubación.
 - i. Prueba de Flolan inhalado (epoprostenol)
 - j. Posicionamiento en decúbito prono.

Existe una preocupación generalizada de que el uso de **cánula nasal de alto flujo (HFNC)** podría aumentar el riesgo de transmisión viral. Sin embargo, no hay pruebas que respalden este temor. La HFNC es una mejor opción para el paciente y el sistema sanitario que la intubación y la ventilación mecánica. Se prefiere la HFNC a la oxigenoterapia convencional, La CPAP / BiPAP se puede utilizar en pacientes seleccionados, especialmente aquellos con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardíaca.

Figura 10. Progresión "típica" de los hallazgos de la TC de tórax



**Tabla 7. Comparación de Metilprednisolona, Dexametasona e Hidrocortisona
Número Necesario a Tratar (NNT)**

Terapias de corticosteroides en Covid-19 Estudios Publicados de Cohortes y Estudios Clínicos Aleatorizados	Diferencia Absoluta en Tasa de Mortalidad Grupo Tratamiento Vs. Grupo de Control	# Est. Necesario de Personas a tratar para Salvar una vida (NNT)
Metilprednisolona- Pacientes Hospitalizados (Edalatifard et al, Irán) 250 mg metilprednisolona x día x 3 días	5,9% Vs 42,9%	2.7
Metilprednisolona- Pacientes UCI (Salton et al, Italia) 80 mg metilprednisolona x día x 8 días	7,2% Vs 23,3%	6.2
Metilprednisolona - Pacientes SDRA (Wu C et al, China) 1 - 2 mg/kg/día por 3-5 días	46,0% Vs. 61,8%	6.3
Metilprednisolona- Pacientes Hospitalizados (Fadel et al, USA) 0,5 - 1 mg/kg/día por 3 días	13,6% Vs. 26,3%	7.8
Metilprednisolona- Pacientes con Oxígeno (Fernández-Cruz, España) 1 mg/kg por día	13,9% Vs. 23,9%	10.0
Metilprednisolona Vs Dexametasona- (Ranjbar et al, Irán) 2 mg/kg/día metilprednisolona Vs. 6 mg/día dexametasona	18,6% Vs. 37,5%	5.3
Metilprednisolona Vs Dexametasona- (OCT- Ko et al, USC) GENERAL >= 1 mg/kg/día x mínimo 3 días de metilprednisolona Vs. 6 mg/día por min 7 días de dexametasona	16,4% Vs. 26,5%	10.0
Metilprednisolona Vs Dexametasona- (OCT- Ko et al, USC) Paciente en ventilación mecánica . 1 mg/kg/día x mínimo 3 días de metilprednisolona Vs. 6 mg/día por min 7 días de dexametasona	31% Vs. 54%	4.3
Hidrocortisona-CAPE COVID- Pacientes UCI (Dequin et al, Francia) 200 mg/ día, disminuir durante 14 días- paró temprano	14,7% Vs. 27,4%	7.9
Hidrocortisona- REMAP-CAP- Pacientes UCI (August et al) 200 - 400 mg/días por 7 días - paró temprano	28% Vs. 33%	20.0
Dexametasona CoDEX- Pacientes UCI (Tomazini et al) 20 mg por 5 días , 10 mg por 5 días	56,3% Vs. 61,5%	19.2
Dexametasona- RECOVERY- (Hornsby et al) Pacientes con Oxígeno 6 mg por días x 10 días	23,3% Vs. 26,2%	28.6
Dexametasona- RECOVERY- (Hornsby et al) Pacientes en ventilación mecánica 6 mg por días x 10 días	29,3% Vs. 41,4%	8.4



6. Un enfoque para el paciente con neumonía organizada COVID-19 grave que amenaza la vida

La primera tarea del médico es determinar la reversibilidad de la enfermedad pulmonar. Ésta es una evaluación crítica. El tratamiento antiinflamatorio agresivo es inútil en pacientes con enfermedad pulmonar fibrótica avanzada. El caballo ya ha salido disparado y permitirle al paciente una "muerte pacífica" es el enfoque más compasivo y humano. La reversibilidad de la enfermedad pulmonar depende de una serie de factores emplazados por un buen juicio clínico; éstos incluyen:

- a) El tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas. El tratamiento temprano y agresivo es fundamental para prevenir la progresión de la enfermedad. Cada día, la enfermedad se vuelve más difícil de revertir. **El enfoque "tradicional" de la atención de apoyo sólo es simplemente inaceptable.**
- b) El nivel de biomarcadores inflamatorios en particular la CRP. En general, la CRP rastrea el nivel de inflamación pulmonar. Una CRP elevada indica un estado hiperinflamatorio y una inflamación pulmonar potencialmente reversible.
- c) Es probable que la edad avanzada sea un factor moderador que hace que la enfermedad pulmonar sea menos reversible.
- d) Una tomografía computarizada (TC) de tórax es extremadamente útil para determinar la reversibilidad de la enfermedad. **TENGA CUIDADO que esto no es un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) sino neumonía organizada.** La extensión de la afectación pulmonar se puede determinar cualitativa o preferiblemente cuantitativamente (Ver Figura 10). El Ichikado es una evaluación cuantitativa útil para evaluar la extensión de la afectación pulmonar con COVID-19. Los cambios en la TC siguen un patrón progresivo estereotipado:
 - I. Opacificación vitral (**ground glass opacification = GGO**) periférica, irregular y predominantemente basal. GGO se define como un aumento en la densidad del pulmón con visualización de estructuras bronquiales y vasculares a través de él.
 - II. GGO bilateral generalizado progresivo
 - III. Endurecimiento caótico (GGO con engrosamiento septal interlobular e intralobular)
 - IV. Consolidación del espacio aéreo (broncogramas aéreos)
 - V. Consolidación densa del espacio aéreo
 - VI. Consolidación coalescente
 - VII. Dilatación de vasos pulmonares segmentarios / subsegmentarios
 - VIII. Engrosamiento de la pared bronquial
 - IX. Opacidades lineales
 - X. Bronquiectasias por tracción
 - XI. Cavitación

XII. Cambios fibróticos con ampollas y reticulación.

El patrón de GGO es significativamente más prevalente en la enfermedad en fase temprana en comparación con la enfermedad en fase tardía, mientras que los patrones de consolidación y endurecimiento caótico son significativamente más comunes en la fase tardía. Por lo tanto, la GGO generalizada sugiere reversibilidad, mientras que la consolidación generalizada con otras características de la enfermedad más avanzada sugiere una enfermedad pulmonar irreversible. Sin embargo, en caso de duda (casos intermedios), se puede justificar una prueba terapéutica por tiempo limitado del enfoque agresivo "FULL MONTY"

7. El "FULL MONTY" para la enfermedad pulmonar COVID GRAVE

- I. **Metilprednisolona** 250-500 mg cada 12 horas durante al menos 3 días y luego reducir progresivamente según el estado clínico y la CRP.
- II. **Ivermectina** 1 mg/ kg durante 5 días
- III. **Melatonina** 10 mg oral por la noche
- IV. **Enoxaparina** 60 mg al día; los pacientes críticamente enfermos suelen tener algún grado de insuficiencia renal y requerirán una dosis renalmente ajustada más baja. Los pacientes con dímero-D muy alto o complicaciones trombóticas pueden requerir dosis anticoagulantes completas de **Lovenox**. Puede ser prudente controlar los niveles de Xa apuntando hacia niveles de 0,4-0,8 UI / ml (un anti-Xa algo más bajo).
- V. **Vitamina C** 3 gr cada 6 horas a 25 gr cada 12 horas
- VI. **Ciproheptadina** 4 a 8 mg oral cada 6 horas
- VII. **Fluvoxamina** 50-100 mg dos veces al día o **fluoxetina** 20-40 mg al día
- VIII. **Espironolactona** 100 mg dos veces al día
- IX. **Atorvastatina** 80 mg / día (reduzca la dosis a 40 mg si se toma con ivermectina debido a una posible interacción fármaco-fármaco)
- X. **Tiamina** 200 mg cada 12 horas
- XI. **NAC** 1200 mg via oral dos veces al día.
- XII. **Finasterida** 10 mg al día o **dutasterida** 2 mg el día 1 y luego 1 mg al día o **bicalutamida** 150 mg al día
- XIII. Ácidos grasos **Omega-3** 4 gr/ día
- XIV. **Famotidina** 40 mg dos veces al día
- XV. **Calcifediol** (0,014 mg/kg) como dosis única (ver Tabla 6)
- XVI. Considere el intercambio de plasma al ingresar en la UCI.

Si bien no está claro **cuál** de los medicamentos anteriores incluidos en el cóctel "**Covid-19 Severo**" contribuye a mejorar los resultados, se ha demostrado que **todos estos medicamentos** son seguros e independientemente mejoran el resultado de los pacientes con COVID-19. En última instancia, es irrelevante la contribución de cada elemento siempre que el paciente mejore y sobreviva su estancia en la UCI.

Estamos en medio de una pandemia causada por un virus que causa una enfermedad pulmonar devastadora, y no hay lugar para la "**medicina de torre de marfil**".

8. Tratamientos de Salvamento

- **Corticosteroides** en bolo de dosis alta; 500-1.000 mg/día de **metilprednisolona** por tres días, luego reduzca progresivamente
- **Intercambio de plasma** Debe considerarse en pacientes con insuficiencia progresiva de oxigenación a pesar del tratamiento con corticosteroides, así como en pacientes con **Síndrome de activación macrofágica grave (MAS)**. Los pacientes pueden requerir hasta 5 cambios. Se requiere plasma fresco congelado (**PFC**) para el intercambio; devolver los "buenos humores" parece ser más importante que eliminar los "malos humores".
- **Calcifediol** (0,014 mg/kg) como dosis única (ver Tabla 6)
- **Vitamina C**, se debe considerar una **megadosis** de en pacientes gravemente enfermos y como terapia de rescate: 25 g de vitamina C en 200-500 cc de solución salina durante 4-6 horas, cada 12 horas durante 3-5 días, luego 3 gr IV cada 6 horas para un total de 7-10 días de tratamiento. (ver también <https://www.youtube.com/watch?v=Au-mp6RZjCQ>)
- **Media dosis de rTPA, (activador tisular del plasminógeno t-PA recombinante)** en pacientes con una gran espacio muerto fisiológico, es decir, una PaCO₂ alta a pesar de una ventilación por minuto adecuada, considere la posibilidad de utilizar una media dosis de rTPA, para mejorar el flujo sanguíneo microvascular pulmonar; 25 mg de tPA durante 2 horas seguidos de una infusión de 25 mg de tPA administrada durante las 22 horas siguientes, con una dosis que no exceda de 0,9 mg / kg seguida de anticoagulación completa.
- Combinación de óxido nítrico inhalado (o **epoprostenol**) y **almitrina intravenosa** (10 - 16 ug/kg / min). La combinación de óxido nítrico inhalado, un vasodilatador pulmonar selectivo, y almitrina, un vasoconstrictor pulmonar específico, puede mejorar el desajuste grave de V / Q en pacientes con "neumonía" grave por COVID-19.
- **ECMO** A diferencia del "SDRA típico", es posible que los pacientes con COVID-19 no progresen a una fase de resolución. Más bien, los pacientes con COVID-19 con inflamación no resuelta pueden progresar a una fase fibroproliferativa grave y de dependencia del ventilador. La ECMO en estos pacientes probablemente tendría poca utilidad. Sin embargo, la ECMO puede mejorar la supervivencia en pacientes con insuficiencia grave de un sólo órgano (pulmón) si se inicia dentro de los 7 días de la intubación.
- **Trasplante de pulmón**

9. Tratamientos de salvamento de beneficio no comprobado / sin beneficio

- **Suero de convalecencia / anticuerpos monoclonales:** Cuatro ensayos controlados aleatorizados (**ECA**) no lograron demostrar un beneficio clínico con el uso de suero de convalecencia. Eli Lilly suspendió el ensayo clínico ACTIV-33 porque su anticuerpo monoclonal no demostró un beneficio clínico en pacientes hospitalizados. Es de destacar que el único ECA que demostró la eficacia del plasma de convalecencia para una enfermedad infecciosa se realizó hace más de 40 años, para el tratamiento de la fiebre hemorrágica argentina. Además, la administración de anticuerpos dirigidos contra el SARS-CoV-2 **parece inútil cuando el virus ya está MUERTO (fase pulmonar)**. Además, la IgG es una proteína grande que penetra mal en los tejidos y es poco probable que alcance las concentraciones submucosas necesarias para la inmunidad de la

mucosa. Y, por último, la enfermedad pulmonar COVID-19 está mediada por mecanismos inmunitarios y, por lo tanto, parecería **paradójico potenciar la respuesta de anticuerpos** con suero convaleciente.

- En pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el **Canakinumab**, un anticuerpo **antiinterleucina-1 β** , no logró mejorar ninguna medida de resultado.
- En pacientes con fibrosis progresiva, se debe considerar la combinación de **terapia antifibrótica con corticosteroides**. Sin embargo, debe reconocerse que, a diferencia de todos los medicamentos del protocolo MATH +, la **Pirfenidona y el Nintedanib tienen efectos secundarios complejos e interacciones farmacológicas y deben ser recetados por médicos pulmonares que tengan experiencia con estos medicamentos**.
- **Circuito de Hemofiltración Veno-Venosa Continua / Hemodiálisis (CVVH / D)** con filtros absorbentes / filtrantes de citocinas Esta estrategia de tratamiento parece tener un papel extremadamente limitado.

10. Tratamiento del síndrome de activación de macrófagos (MAS)

- La neumonía por COVID grave / neumonía organizada es causada esencialmente por el "síndrome de activación de macrófagos pulmonares" y la distinción entre COVID grave y MAS no está clara (ver abajo).
- **Una ferritina > 4400 ng / ml** se considera diagnóstico de MAS. Otras características de diagnóstico incluyen aumento de AST/ALT y CRP y falla progresiva de múltiples órganos del sistema.
- **"Corticosteroides en dosis altas"**. Metilprednisolona 500-1000 mg al día durante tres días y luego disminuir según Ferritina, CRP, AST / ALT. La ferritina debe disminuir en al menos un 15% antes de retirar los corticosteroides.
- Considere el **intercambio de plasma**.

11. Aproximación a la variante DELTA / P1

- Tanto las variantes Delta como P1 son cepas altamente virulentas de SARS-COV-2. Estas variantes se replican para lograr concentraciones muy altas en la nasofaringe; por tanto, son mucho más transmisibles y el tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas y la fase pulmonar es mucho más corto. No es infrecuente que los pacientes presenten síntomas durante tan sólo 3 días antes de la admisión en la UCI.
- **El tratamiento ambulatorio temprano (día 1) (MASK +) es fundamental para prevenir la progresión a la fase pulmonar más letal.**
- Los pacientes de la UCI se presentan con frecuencia con niveles muy altos de marcadores inflamatorios (CRP, ferritina, dímero D)
- El "Full Monty" debe iniciarse el primer día en la UCI.
- En aquellos pacientes con marcadores inflamatorios muy altos, se debe considerar el cambio plasmático al ingreso.

12. Aproximación a la variante Omicron

Omicron, la variante del SARS-CoV-2 responsable de un grupo de casos en Sudáfrica y que ahora se está extendiendo por todo el mundo, es la variante más mutada que ha surgido hasta ahora y lleva mutaciones similares a los cambios observados en variantes de preocupación anteriores asociadas con transmisibilidad mejorada y resistencia parcial a la inmunidad inducida por la vacuna. En Sudáfrica, Omicron ha desplazado completamente la variante Delta, siendo Omicron la variante principal. En total, el genoma de la variante tiene alrededor de 50 mutaciones, incluidas más de 30 en la proteína de espiga. Una de las mutaciones de la variante omicron conduce a una "falla de la diana del gen S" (o "abandono del gen S"), lo que significa que una de varias áreas del gen a las que se dirige la prueba de PCR da un falso negativo. Omicron es altamente infecciosa y se propaga rápidamente entre las comunidades con anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 adquiridos por infección natural o vacunación que parecen tener una protección limitada. En una serie de 785 casos de Dinamarca, el 76% de los pacientes estaban completamente vacunados. A pesar de la aparente falta de eficacia de la vacunación y los anticuerpos monoclonales, los antivirales dirigidos al SARS-CoV-2 siguen siendo eficaces. Se ha informado de una alta tasa de infectividad en reuniones de grupos grandes. Si bien Omicron es altamente infeccioso, parece causar una enfermedad mucho más leve. La anosmia y la ageusia son poco frecuentes, lo que puede distinguir a Omicron de variantes anteriores. Además, parece menos probable que Omicron cause enfermedad pulmonar; esto puede estar relacionado con la unión alterada de ACE-2 a las células alveolares pulmonares. No obstante, los ancianos y las personas con comorbilidades importantes pueden sufrir una enfermedad grave.

En este momento, la prevención y el tratamiento temprano de Omicron no deben diferir de los de las variantes anteriores, es decir, se debe seguir el protocolo I-MASK. El tratamiento temprano es fundamental para limitar la propagación del virus y, dado que esta variante es altamente infecciosa, es importante la profilaxis de los contactos cercanos. Es probable que el tratamiento temprano de Omicron pueda limitar la progresión al covid prolongado. Las personas infectadas con Omicron deben permanecer en cuarentena hasta por 5 días. La dosis óptima de ivermectina para el tratamiento temprano no está clara, sin embargo, es probable que una dosis más baja sea suficiente, es decir, de 0,3 a 0,4 mg / kg. La variante Omicron utiliza un mecanismo de entrada de células endosomales (donde actúa HCQ), lo que hace que HCQ sea particularmente útil para esta variante.

13. Supervisión

- Al ingreso: **Procalcitonina (PCT), CRP, BNP, Troponinas, Ferritina, Relación Neutrófilos-Linfocitos, Dímero D y Mg**. La CRP y el dímero D son marcadores de pronóstico importantes. Un PCT es esencial para descartar una neumonía bacteriana coexistente.
- Como se indicó anteriormente (sección de corticosteroides), una **tomografía computarizada** de tórax al ingreso en la UCI es muy útil para la estratificación del riesgo y para la estrategia de dosificación inicial de corticosteroides. La puntuación de Ichikado es un método cuantitativo para evaluar la extensión de la afectación pulmonar en la tomografía computarizada (TC). Monitoree con **radiografía de tórax (CXR), tomografía computarizada** (si está indicada) y **ecografía de tórax** según esté clínicamente indicado.
- Diariamente: **CRP, ferritina, D-Dímero y PCT**. La CRP y la ferritina siguen de cerca la gravedad de la enfermedad (aunque la ferritina tiende a retrasarse con respecto a la CRP). Los niveles altos

de CRP tempranos están estrechamente relacionados con el grado de afectación pulmonar y la puntuación de la TC.

- En pacientes que reciben vitamina C por vía intravenosa, el monitor de glucosa Accu-Chek™ **POC dará como resultado valores de glucosa en sangre falsamente altos**. Por lo tanto, se recomienda una **glucosa de laboratorio** para confirmar los niveles de glucosa en sangre.
- **ECHO** según esté clínicamente indicado; Los pacientes pueden desarrollar una miocardiopatía "séptica" grave y / o miocarditis por COVID-19.

14. Gestión posterior a la UCI

- **Enoxaparina** 40 a 60 mg sub cutanea al día
- **Metilprednisolona** 40 mg al día, luego disminuya lentamente, siga los requerimientos de CRP y oxígeno – disminuya progresivamente en dos semanas una vez que se suspende el oxígeno para prevenir recaídas / recurrencias.
- **Vitamina C** 500 mg oral dos veces al día
- **Melatonina** 3-6 mg por la noche
- **Vascepa, Lovaza o DHA / EPA** 4 gr al día
- **Atorvastatina** 40 mg al día

15. Gestión posterior al alta hospitalaria

- a) Los pacientes tienen un mayor **riesgo de episodios tromboembólicos** tras el alta. Se debe considerar la trombopprofilaxis prolongada (Con **un anticoagulante oral directo ACOD**) en pacientes de alto riesgo. Los factores de riesgo incluyen:
 - i. Dímero D aumentado (> 3 veces el Limite superior normal (LSN))
 - ii. CRP(Proteina C-Reactiva) aumentado (> 2 veces el LSN)
 - iii. Edad > 60
 - iv. Inmovilización prolongada
- b) Los pacientes con infiltrados pulmonares no resueltos y / o aquellos que permanecen disneicos y / o dependientes de oxígeno deben ser dados de alta con un ciclo de disminución de corticosteroides progresivo (**prednisona**).
- c) Los pacientes deben seguir recibiendo **vitamina C, melatonina, ácidos grasos omega-3 y estatinas**. Estos agentes pueden reducir el riesgo de desarrollar el síndrome post-COVID.
- d) Nigella sativa y Kefir.
- e) Se debe realizar un seguimiento / monitorización de los pacientes para detectar el desarrollo del síndrome post-COVID / prolongado.

16. Fisiopatología de COVID-19

Concepto Básico: Se necesita entender la Enfermedad para tratar la Enfermedad

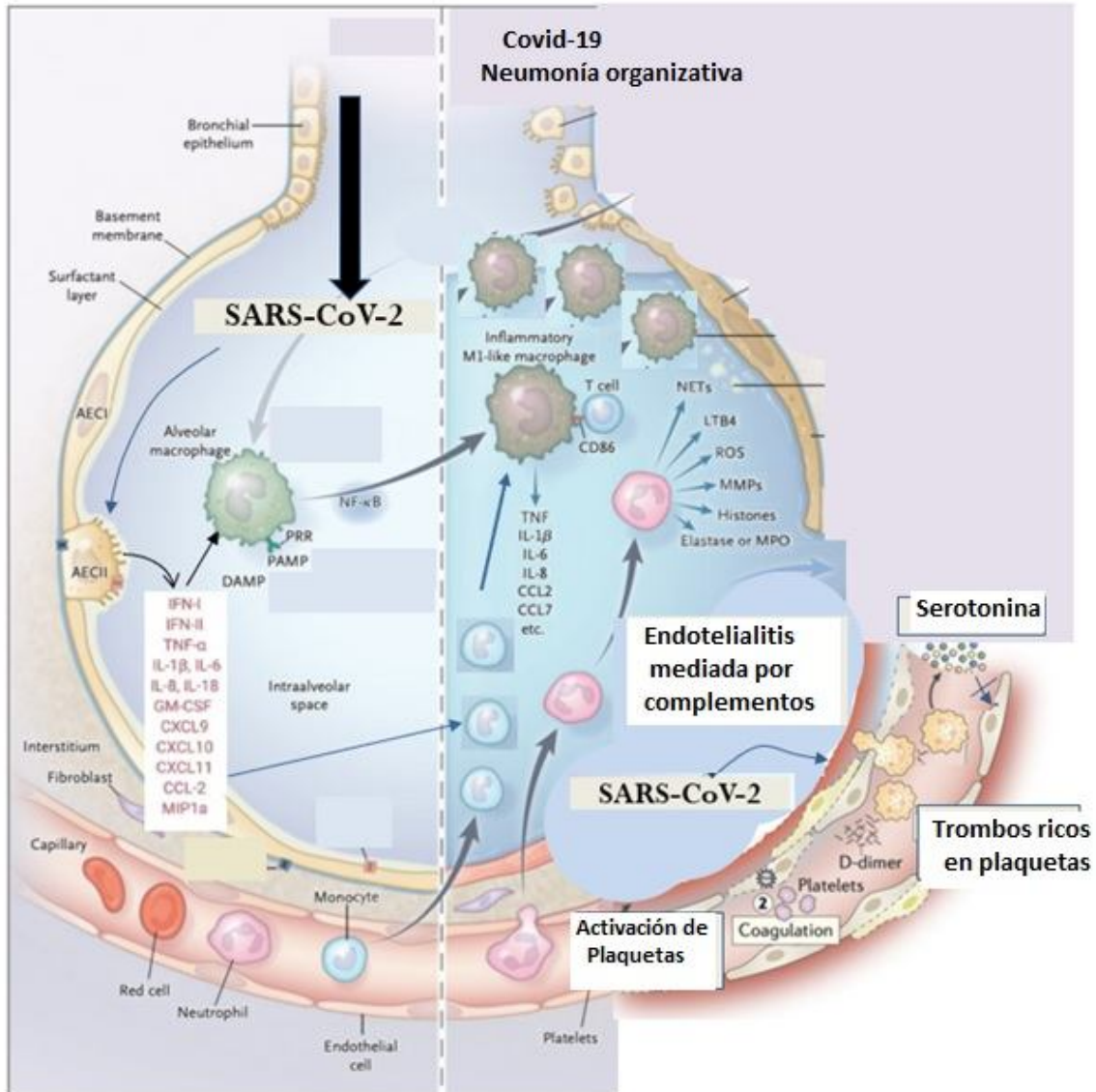
La fisiopatología del COVID-19

- Síndrome de activación de macrófagos pulmonares
 - Estado hiperinflamatorio grave
- Endotelialitis y trombosis microvasculares
 - Activación de la coagulación esp. trombos plaquetarios en pulmón y cerebro
 - Serotonina circulante alta
 - Vasoconstricción arterial
 - Desajuste V / Q
 - Isquemia de órganos
- Autoanticuerpos múltiples
- Activación de mastocitos - liberación de histamina
- Deficiencia de ACE-2
 - Exceso de angiotensina II/ angiotensina 1-7
- Disfunción de las células T

Basados en estudios clínicos, proteómicos y genómicos, así como en los datos de autopsias, se puede considerar que la enfermedad COVID-19 grave es la conexión de tres procesos patológicos básicos, a saber, un síndrome de activación de macrófagos pulmonares con producción excesiva de citocinas y quimiocinas e inflamación incontrolada, una endotelialitis mediada por complementos junto con un estado procoagulante con una microangiopatía trombótica (ver Figura 11). Además, la activación plaquetaria con la liberación de serotonina y la activación y desgranulación de los mastocitos contribuye al estado hiperinflamatorio. Se han demostrado autoanticuerpos en un gran número de pacientes hospitalizados, lo que se suma al daño del órgano terminal y al estado protrombótico. Sin embargo, los macrófagos activados M1 parecen ser el principal impulsor de la infección grave por COVID-19. De manera similar, datos recientes sugieren que el síndrome de Covid prolongado (**en ingles LHCS**) se debe al aumento de los niveles circulantes de monocitos activados con la producción de citocinas en curso. Curiosamente, estos monocitos contienen altos niveles de la proteína de espiga. Tanto los macrófagos activados como los monocitos activados expresan los mismos marcadores de activación de superficie (CD14 +, CD16 +). Esto sugiere que el tratamiento dirigido a repolarizar los macrófagos / monocitos debería tener un papel adyuvante importante en el tratamiento tanto del COVID agudo como del LHCS.

A continuación se enumeran aquellas intervenciones que han demostrado repolarizar macrófagos / monocitos (del fenotipo M1 al M2).

Figura 11. Mecanismo patogénico de la enfermedad grave por COVID-19



17. El síndrome prolongado de Covid (síndrome post-COVID)

El síndrome prolongado de COVID (o Long Haul Covid syndrome en inglés **LHCS**) se caracteriza por malestar prolongado, dolores de cabeza, fatiga generalizada, dificultades para dormir, caída del cabello, trastornos del olfato, disminución del apetito, dolor en las articulaciones, disnea, dolor en el pecho y disfunción cognitiva. Hasta el 80 % de los pacientes experimentan una enfermedad prolongada después de Covid-19. **El LHCS no sólo se observa después de la infección por COVID, sino que también se observa en algunas personas que han recibido vacunas** (probablemente debido a la activación de los monocitos por la proteína de espiga de la vacuna). El LHCS puede persistir durante meses después de la infección aguda y casi la mitad de los pacientes informan una reducción de la calidad de vida. Los pacientes pueden sufrir síntomas neuropsicológicos prolongados, que incluyen múltiples dominios cognitivos. **Una característica desconcertante del síndrome LHCS es que no se predice por la gravedad inicial de la enfermedad; post-COVID-19 afecta con frecuencia a casos leves a moderados y a adultos más jóvenes que no requirieron asistencia respiratoria o cuidados intensivos.** En la mayoría de los casos, el conjunto de síntomas del LHCS es muy similar al síndrome de respuesta inflamatoria crónica (CIRS) / encefalomielitis miálgica / síndrome de fatiga crónica. Un factor de diferenciación importante del CIRS es la observación de que el LHCS continúa mejorando por sí solo, aunque lentamente en la mayoría de los casos. Otra observación importante es que el LHCS incluye a más jóvenes en comparación con el COVID grave que afecta a personas mayores o personas con comorbilidades. Además, **se ha observado la similitud entre el síndrome de activación de mastocitos y el LHCS**, y muchos consideran que el post-COVID es una variante del síndrome de activación de mastocitos.

El síndrome de LHCS es muy heterogéneo y probablemente es el resultado de una variedad de mecanismos patogénicos. Además, es probable que el tratamiento tardío (con ivermectina) en la fase sintomática temprana dé como resultado una carga viral alta que aumenta el riesgo y la gravedad del LHCS. Se han postulado las siguientes teorías para explicar el LHCS:

1. Los síntomas respiratorios continuos (disnea, tos, reducida tolerancia al esfuerzo) pueden estar relacionados con una **neumonía organizativa no resuelta** (macrófagos pulmonares activados).
2. **Activación de monocitos y microglia.** La persistencia de desechos virales (? proteína espiga) en monocitos y microglía da como resultado una respuesta inflamatoria continua en un intento del sistema inmunitario de eliminar la(s) proteína(s) agresora(s) y los fragmentos del ARN viral.
3. Los síntomas neurológicos pueden estar relacionados con una **enfermedad trombótica microvascular o macrovascular** que parece ser común en la enfermedad grave por COVID-19. Las resonancias magnéticas cerebrales a los 3 meses de la infección demostraron cambios microestructurales en el 55% de los pacientes. Además, las características de la encefalopatía pueden estar relacionadas con encefalitis y anticuerpos cerebrales autorreactivos, así como con vasoconstricción cerebral grave. La microvasculatura cerebral expresa receptores ACE-2 y los "pseudoviriones" del SARS-CoV-2 pueden unirse al endotelio microvascular y causar inflamación y coagulación microvascular cerebral.

4. Un desenmascaramiento del **síndrome de activación de mastocitos (MCAS) o desencadenamiento del síndrome de activación de mastocitos**. Los mastocitos están presentes en el cerebro, especialmente en la eminencia media del hipotálamo, donde se encuentran perivascularmente cerca de las terminaciones nerviosas positivas para la hormona liberadora de corticotropina. Después de la estimulación, los mastocitos liberan mediadores proinflamatorios como histamina, triptasa, quimiocinas y citocinas que pueden provocar inflamación neurovascular. **La "niebla mental", el deterioro cognitivo y la fatiga general informados en el COVID prolongado pueden deberse a la inflamación neurovascular relacionada con los mastocitos.**

Los signos y síntomas clínicos se pueden agrupar en los siguientes grupos. El motivo de la agrupación es permitir diversos fármacos e intervenciones que puedan dirigirse a órganos específicos.

- 1) **Respiratorio**: dificultad para respirar, congestión, tos persistente, etc.
- 2) **Neurológicos / psiquiátricos**: niebla mental, malestar, cansancio, dolores de cabeza, migrañas, depresión, incapacidad para concentrarse, alteración cognitiva, insomnio, vértigo, ataques de pánico, tinnitus, anosmia, olores fantasmas, etc.
- 3) **Musculoesquelético**: mialgias, fatiga, debilidad, dolores articulares, incapacidad para hacer ejercicio, malestar post-esfuerzo, incapacidad para realizar las actividades normales de la vida diaria (AVD).
- 4) **Cardiovascular**: Palpitaciones, arritmias, síndrome similar a Raynaud, hipotensión y taquicardia con el esfuerzo.
- 5) **Autonómicos**: Síndrome de **taquicardia autonómica postural** (PoTS). Sudoración anormal
- 6) **Molestias Gastrointestinales**: Anorexia, diarrea, hinchazón, vómitos, náuseas, etc.
- 7) **Dermatológicas**: picazón, erupciones cutáneas, dermatografías.
- 8) **Membranas mucosas**: Congestión nasal, estornudos, ardor y picazón en los ojos.

17.1 Enfoque del tratamiento

El enfoque del tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la agrupación de signos y síntomas clínicos. Sin embargo, en general, es probable que los pacientes **que no recibieron** un tratamiento antiviral adecuado (**ivermectina**) durante la fase sintomática aguda y un tratamiento antiinflamatorio / repolarización de macrófagos adecuado (**corticosteroides, estatinas, ácidos grasos omega-3, fluvoxamina, ivermectina, etc.**) durante la fase aguda de COVID es mucho más probable que desarrollen el síndrome post-COVID.

En pacientes con síntomas respiratorios continuos, se sugieren imágenes de tórax (preferiblemente una tomografía computarizada de tórax). Aquellos con inflamación pulmonar no resuelta (neumonía organizada con opacificación en vidrio esmerilado) deben ser tratados con un curso de corticosteroides. Se sugiere una dosis baja de **prednisolona/metilprednisolona** (10 mg/día) durante seis semanas. Sin embargo, los síntomas de los pacientes y la CRP deben seguirse de cerca, ya que es posible que se requiera un aumento de la dosis en aquellos que responden de manera deficiente. Un número desconocido de pacientes que se han recuperado de neumonía organizada por COVID-19 desarrollarán fibrosis pulmonar con limitación de actividad asociada. Las pruebas de función pulmonar demuestran un patrón de tipo restrictivo con volumen residual y DLCO disminuidos. Estos pacientes deben ser derivados a un neumólogo con experiencia en fibrosis pulmonar. La terapia antifibrótica puede tener un papel en estos pacientes, sin embargo, se requieren datos adicionales antes de que esta terapia pueda recomendarse de manera más general. Como se discutió anteriormente, el bloqueador del receptor de serotonina **ciproheptadina** puede reducir el riesgo de fibrosis pulmonar.

Al igual que los pacientes que se han recuperado de un shock séptico, una alteración inmunitaria prolongada (muchos meses) con citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias elevadas puede contribuir al covid prolongado (LHCS). Esta es probablemente la consecuencia del síndrome de activación de monocitos y, por lo tanto, está indicada la terapia de repolarización de monocitos. La microglía activada puede contribuir a los síntomas neurológicos característicos del LHCS. Un panel de citoquinas puede permitir una terapia antiinflamatoria dirigida (**Maraviroc** en pacientes con niveles altos de CCR5). Cabe señalar que, al igual que los ácidos grasos omega-3, se ha demostrado que los corticosteroides aumentan la expresión de lípidos favorables a la resolución, incluidos Protectin D1 y Resolvin D4.

La **naltrexona** es un conocido antagonista de los opiáceos que se utiliza en el abuso crónico de opiáceos. La naltrexona se prescribe clásicamente en dosis diarias de al menos 50 mg por vía oral. Paradójicamente, se ha demostrado que la **naltrexona a dosis bajas (LDN)** en dosis de entre 1 y 5 mg tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y neuromoduladoras. Específicamente, se ha demostrado que la LDN reduce la respuesta inflamatoria glial mediante la modulación de la señalización del receptor tipo Toll 4, además de sistémicamente regulando al alza de la señalización de opioides endógenos mediante el bloqueo transitorio de los receptores de opioides. Por lo general, la LDN en una dosis de 4,5 mg se usó con éxito para tratar la fibromialgia, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple y los síndromes de dolor crónico complejo, así como muchos síndromes de dolor crónico. La LDN puede ser especialmente útil en el tratamiento de El LHCS tal como está inhibe los macrófagos/monocitos activados y la microglía. Una vez activada, la microglía produce factores inflamatorios y excitatorios que pueden causar comportamientos de enfermedad como sensibilidad al dolor, fatiga, alteración cognitiva, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo y malestar general, características clínicas típicas de los que se encuentran con LHCS.

17.2 El Protocolo I-RECOVER para el tratamiento del "Síndrome Prolongado de Covid"

Aunque numerosos informes describen la epidemiología y las características clínicas del síndrome post-COVID (LHCS), los estudios que evalúan las opciones de tratamiento son notoriamente escasos. De hecho, la guía NICE para el manejo de los efectos a largo plazo del COVID-19 no proporciona recomendaciones de tratamiento específicas. En general, aunque el tratamiento del "COVID prolongado" debe individualizarse, los siguientes tratamientos pueden tener un papel en el tratamiento de este trastorno. Además, el protocolo **I-RECOVER** puede tener un papel en el tratamiento del síndrome post vacunación. Los pacientes con covid prolongado deben ser tratados por médicos con experiencia en el tratamiento de este trastorno problemático.

17.3 Terapias de primera línea

- 10-15 mg de **prednisona** al día durante 3 semanas. Reduzca a 10 mg durante tres días, luego a 5 mg durante tres días y luego deténgase.
- **Ivermectina**: 0,2 mg/kg de peso corporal. Una vez al día durante 1 semana.
- Dosis baja de **naltrexona** (LDN): Comience con 1 mg al día y aumente a 4,5 mg según sea necesario. Puede tomar 2-3 meses para el efecto completo.
- Ácidos grasos **omega-3**: Vascepa, Lovaza o DHA/EPA 4 gr al día. Los ácidos grasos omega-3 juegan un papel importante en la resolución de la inflamación al inducir la producción de resolvina.
- **Vitamina D**. La mayoría de las personas con síndrome post-COVID siguen teniendo hipovitaminosis D. Consulte las tablas 2 o 3 para ver los suplementos de vitamina D.

Si los síntomas no mejoran después de 1 a 2 semanas, continúe con los esteroides, los ácidos grasos omega-3 y la naltrexona y agregue los medicamentos de segunda línea.

17.4 Terapias de segunda línea

- **Fluvoxamina** (dosis baja) 25 mg una vez al día. Deténgase si los síntomas aumentan. Precaución con el uso de otros antidepresivos y medicamentos psiquiátricos. Disminuya y suspenda una vez que los síntomas mejoren.
- **Atorvastatina**: 20 -40 mg una vez al día. Precaución en pacientes con síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS); puede exacerbar los síntomas.

17.5 Terapia de tercera línea

- Si las pruebas de laboratorio InCellDx demuestran un alto índice de síndrome de covid prolongado a pesar de los medicamentos anteriores durante 6 a 8 semanas, entonces considere **Maraviroc** 300 mg vía oral, dos veces al día. Maraviroc es un antagonista del receptor de quimiocinas C-C tipo 5 (CCR5). Los receptores CCR5 se expresan en macrófagos y células dendríticas. CCR5 interactúa con

múltiples ligandos, en particular las quimiocinas CCL3 (proteína inflamatoria de macrófagos-1), CCL4 (proteína inflamatoria de macrófagos-1) y CCL5 (RANTES). CCR5 y sus ligandos están sobreexpresados en COVID-19. La vía CCR5 activada puede explicar en parte la persistencia de los monocitos activados en el Covid prolongado. **Maraviroc es un medicamento costoso que tiene efectos secundarios e interacciones farmacológicas importantes.**

17.6 Terapias complementarias opcionales (en orden de prioridad)

- La **curcumina** tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras y se ha demostrado que repolariza los macrófagos.
- **Nigella sativa** que, al igual que la curcumina, tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras
- **Vitamina C** 500 mg dos veces al día (la vitamina C inhibe la histamina y repolariza los monocitos).
- **Melatonina** 2- 8 mg por la noche (de liberación lenta/liberación prolongada) con atención a la higiene del sueño. Aumente la dosis comenzando desde 1 mg según lo tolere (puede causar pesadillas severas en dosis altas)
- **Kéfir, yogur probiótico y/o Probióticos Bifidobacterium** (p. ej., Daily Body Restore) junto con **Prebióticos** (p. ej., XOS Prebiótico, Bio Nutrition Pre-Biotic) para normalizar el microbioma. Se ha informado disbiosis prolongada después de la infección por COVID-19.
- La modificación del comportamiento, la terapia de atención plena “mindfulness” y el apoyo psicológico pueden ayudar a mejorar el bienestar general y la salud mental de los sobrevivientes.
- **Luteolina** 100-200 mg día o **quercetina** 250 mg día (o flavonoides mixtos). La luteolina y la quercetina tienen propiedades antiinflamatorias de amplio espectro. Estos flavonoides naturales inhiben los mastocitos y se ha demostrado que reducen la neuroinflamación.
- **Bloqueadores de los receptores H1** (para el síndrome de activación de mastocitos). Opciones: **Loratadina** 10 mg al día, **Cetirizina** 5-10 mg al día, **Fexofenadina** 180 mg al día.
- **Bloqueadores de los receptores H2** (para el síndrome de activación de mastocitos). Opciones: **Famotidina** 20 mg o **Nizatidina** 150 mg, dos veces al día según se tolere.
- **Montelukast** 10 mg/día (para el síndrome de activación de mastocitos). **Precaución ya que puede causar depresión en algunos pacientes.**
- **Terapia antiandrogénica.** **Espironolactona** 50-100 mg dos veces al día y **dutasterida** 1 mg al día.

Terapia de repolarización de macrófagos / monocitos para COVID-19 y síndrome de COVID prolongado

- Corticosteroides
- Estatinas
- Ácidos grasos omega-3
- Melatonina
- Vitamina C
- Terapia antiandrogénica
- Curcumina (cúrcuma)

18. Conceptos clave de los protocolos de tratamiento I-MASK+ y MATH +

Ésta es una enfermedad extraordinariamente compleja; muchos de los misterios aún se están desentrañando. Sin embargo, varios conceptos son clave para el manejo de esta **“enfermedad tratable”**; Incluyen.

1. **Es importante centrarse en la totalidad de la evidencia y no sólo en los ECA (ver Figura 12). Estamos en medio de una pandemia mundial y el uso de medicamentos reutilizados baratos, eficaces y seguros ha tenido y seguirá teniendo un papel importante en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.**
2. Los pacientes pasan por una serie de fases diferentes (estadios clínicos). **El tratamiento de cada fase es distinto ... esto es de suma importancia (ver Figuras 1 y 2).**
3. Es probable que la **terapia antiviral** sea efectiva solo durante la **fase de replicación viral**, mientras que se espera que la **terapia antiinflamatoria sea efectiva durante la fase pulmonar y posiblemente la fase post-COVID-19**. Si bien Remdesivir es un agente antivírico no específico que se dirige a los virus de ARN, es probable que se desarrollen agentes diseñados específicamente para atacar el SARS-CoV-2.
4. La PCR de SARS-CoV-2 permanece positiva durante al menos 2 semanas después de la detección del virus completo (por cultivo, ver Figura 3). Los pacientes que progresan a la fase pulmonar suelen ser PCR positivos a pesar del cese de la replicación viral (y por lo tanto es **menos probable que sean infecciosos**).
5. Debido a la imperfecta sensibilidad de la prueba de PCR, **hasta el 20% de los pacientes que progresan a la fase pulmonar serán PCR negativo** (incluso en la repetición de la prueba). Al inicio de los síntomas, la PCR será positiva en aproximadamente el 60% de los pacientes; la tasa máxima de positividad es el día 8 (**después de la infección**) cuando el 80% de los pacientes serán positivos (ver Figura 3). COVID-19 es esencialmente un diagnóstico clínico respaldado por pruebas de laboratorio.
6. Es probable que los pacientes sintomáticos sean infecciosos durante un período estrecho que comienza 2 a 3 días antes de la aparición de los síntomas y hasta 6 días después de la aparición de los síntomas (consulte la Figura 3).

7. Es importante reconocer que los pacientes con COVID-19 presentan una variedad de fenotipos, probablemente **dependientes del tamaño del inóculo y la carga viral, mutaciones y polimorfismos de heterogeneidad genética, biotipos, tipo de sangre, sexo y estado de andrógenos, edad, raza, IMC (obesidad), estado inmunológico y nutricional y comorbilidades**. El fenotipo en el momento de la presentación determina el pronóstico e influye en el enfoque óptimo del tratamiento. **Es de destacar que la obesidad y el aumento del IMC son factores pronósticos críticos**. Esto puede estar relacionado con el hecho de que hay más receptores ACE-2 en la grasa visceral que en el pulmón.
8. **La fase pulmonar** se caracteriza por una **desregulación inmunitaria**, una **lesión microvascular pulmonar** (vasculopatía), **con activación de la coagulación y un estado procoagulante** junto con las características de una neumonía organizada.
9. El daño endotelial y un desequilibrio de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas, con activación aberrante de macrófagos, juega un papel central en la patogenia de la enfermedad grave COVID-19.
10. A medida que los pacientes avanzan por la cascada pulmonar, la enfermedad se vuelve más difícil de revertir. Las implicaciones de esto son dobles:
 - a) **El tratamiento temprano (de la fase pulmonar) es ESENCIAL para un buen resultado.**
 - b) El tratamiento en la fase pulmonar tardía puede requerir un aumento de la dosis de corticosteroides, así como el uso de **métodos de rescate** (es decir, intercambio de plasma). Sin embargo, los pacientes que se presentan en la fase pulmonar tardía pueden haber progresado a la **fase fibroproliferativa pulmonar irreversible**.
11. **La fase pulmonar de COVID-19 es una enfermedad tratable; no es apropiado limitar la terapia a los "cuidados de apoyo" solamente.** Además, es poco probable que haya una única "**solución milagrosa o bala de plata**" para tratar la enfermedad grave por COVID-19. Más bien, los pacientes requerirán tratamiento con múltiples fármacos / intervenciones que tienen efectos biológicos sinérgicos y superpuestos. **Es probable que los medicamentos reutilizados aprobados por la FDA que son seguros, económicos y "fácilmente" disponibles tengan un efecto terapéutico importante sobre esta enfermedad. El impacto de COVID-19 en los países de ingresos medios y bajos es enorme; estos países no pueden permitirse el lujo de costosas moléculas patentadas de "diseño".**
12. El hallazgo radiográfico y patológico de la enfermedad pulmonar COVID-19 es característico de una **neumonía organizativa secundaria** (y no de **síndrome de dificultad respiratoria aguda - SDRA**).
13. **ESTO NO ES SDRA** (al menos inicialmente), sino más bien una **neumonía organizativa**. La fase pulmonar inicial no se parece, no huele ni es SDRA. La opacificación vitral es periférica y en parches, y no se asemejan a la consolidación del espacio aéreo dependiente (esponja / pulmón del bebé) que se observa con un "típico SDRA". El índice de agua pulmonar extravascular

(EVLWI) es normal o sólo está ligeramente aumentado; esto, por definición, excluye el edema pulmonar no cardiogénico (SDRA). La distensibilidad pulmonar es normal (esto excluye el SDRA). Los pacientes no responden a la presión de Final de Espiración Positiva (PPFE). **Tratar a los pacientes como si tuvieran SDRA es un enfoque extremadamente peligroso.** La hipoxia se debe a una neumonía organizada con desajuste severo de ventilación / perfusión, probablemente debido al estrechamiento microvascular, trombosis y vasoplejía.

14. Los principios básicos de la **fase pulmonar (MATH +)** es el **uso de agentes antiinflamatorios** para amortiguar las "tormentas de citocinas" **junto con anticoagulación** para limitar la coagulación microvascular y macrovascular y **oxígeno suplementario** para ayudar a superar la hipoxia.
15. La **ivermectina** se ha convertido en un fármaco muy eficaz para la profilaxis y el tratamiento de COVID-19. La ivermectina inhibe la replicación viral y tiene potentes propiedades antiinflamatorias. Los datos clínicos emergentes (incluidos los ECA) sugieren que la ivermectina puede tener un beneficio clínico importante en todo el espectro de fases de la enfermedad, es decir, profilaxis previa a la exposición, profilaxis posterior a la exposición, durante la fase sintomática y durante la fase pulmonar. En las dosis recomendadas, la ivermectina es notablemente segura y eficaz contra el SARS-CoV-2. **Sin embargo, como se señaló anteriormente, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas graves.**
16. La **fase pulmonar** de COVID-19 se caracteriza por una **desregulación inmune PROLONGADA** que puede durar semanas o incluso meses. **La terminación temprana y abrupta de los agentes antiinflamatorios probablemente resultará en un rebote de la inflamación.**
17. El SARS-CoV-2, en comparación con todos los demás virus respiratorios, regula al alza las citocinas y quimiocinas y, al mismo tiempo, regula a la baja la expresión de interferón alfa (el principal mecanismo de defensa antiviral del huésped). defensas antivirales innatas bajas y los mediadores pro-inflamatorios altos contribuyen a la lesión pulmonar progresiva y en curso.
18. Un porcentaje desconocido de pacientes con COVID-19 presenta "**hipoxia silenciosa**" con una respuesta respiratoria embotada. Este fenómeno puede estar relacionado con la participación de los **quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y / o la disfunción del tronco encefálico y requiere una oximetría de pulso en pacientes sintomáticos tratados en casa** (como se discutió anteriormente).
19. Debe reconocerse que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) tiene propiedades no anticoagulantes que probablemente sean beneficiosas en pacientes con COVID-19, que incluyen efectos antiinflamatorios e inhibición de histonas. Además, los estudios in vitro demuestran que la heparina inhibe la interacción del SARS-CoV-2 con el receptor ACE-2 y la entrada viral, así como la replicación viral. Lo más importante es que la HBPM inhibe la heparanasa (HPSE). La heparanasa destruye el glucocáliz endotelial aumentando la filtración endotelial, activando la coagulación y potenciando la endotelialitis. Se ha informado que los niveles de HPSE aumentan en pacientes con infección grave por COVID-19. Debido a la facilidad de administración, mayor

actividad anti-Xa y mejor perfil de seguridad, preferimos la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a la heparina no fraccionada (HNF).

20. La **combinación de esteroides y ácido ascórbico (vitamina C) es fundamental**. Ambos tienen poderosas acciones antiinflamatorias sinérgicas. La vitamina C protege el endotelio de la lesión oxidativa. Además, la vitamina C aumenta la expresión de interferón-alfa mientras que los corticosteroides (solos) disminuyen la expresión de esta importante proteína. **Cabe señalar que cuando se usan corticosteroides en la fase pulmonar (y no en la fase de replicación viral), no parecen aumentar la diseminación viral ni disminuir la producción de anticuerpos específicos de tipo**. Es probable que la heparina de bajo peso molecular (**HBPM**) actúe de forma sinérgica con los corticosteroides y la vitamina C para proteger el endotelio y tratar la endotelialitis de la enfermedad grave por COVID-19.
21. A pesar de los resultados particularmente importantes e impresionantes del estudio Recovery-Dexametasona, **la metilprednisolona es el corticosteroide de elección para la fase pulmonar de COVID-19**. Esto se basa en datos farmacocinéticos (mejor penetración pulmonar), datos genómicos específicos para el SARS-CoV-2, y un largo historial de uso exitoso en enfermedades pulmonares inflamatorias. (ver Tabla 7)
22. Cabe señalar que los estudios en animales han demostrado que la **ivermectina** tiene efectos **inmunoestimuladores**. Por esta razón, los pacientes que toman **ivermectina** no necesitan dejar de tomar **ivermectina** cuando se vacunan. De hecho, la **ivermectina** puede estimular la respuesta inmunitaria a la vacuna.

Finalmente: "Si lo que está haciendo no funciona, cambie lo que está haciendo"

Figura 12. Evaluación de la totalidad de la evidencia



19. Referencias

1. Horton, R. The Dawn of McScience. <https://www.nybooks.com/articles/2004/03/11/the-dawn-of-mcscience/> (March 11). 2004. The New York Review. 1-14-2022.
2. Angell M. The truth about drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2005.
3. Kennedy RF. The Real Anthony Fauci. Bill Gates, Big Pharma, and the Global War on Democracy and Public Health. New York, NY: Skyhorse Publishing; 2021.
4. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:982-90.
5. Peterson, D. J. Prescription of ivermectin or hydroxychloroquine as off-label medicines for the prevention and treatment of Covid-19. https://ago.nebraska.gov/sites/ago.nebraska.gov/files/docs/opinions/21-017_0.pdf. 2021. Office of the Attorney General, State of Nebraska. 1-14-2022.
6. Fatima S, Zaidi SS, Alsharidah AS et al. Possible prophylactic approach for SARS-CoV-2 infection by combination of melatonin, Vitamin C and Zinc in animals. *Frontiers in Veterinary Science* 2020; 7:585789.
7. Arslan B, Ergun NU, Topuz S et al. Synergistic effect of quercetin and vitamin C against COVID-19: Is a possible guard for front liners? *ssrn* 2020.
8. Ahmed AK, Albalawi YS, Shora HA et al. Effects of quadruple therapy: Zinc, Quercetin, Bromelain and Vitamin C on clinical outcomes of patients infected with COVID-19. *Rea Int Jou of End and Dia* 2020; 1:1005.
9. Marik P, Iglesias J, Varon J et al. A Scoping Review of the pathophysiology of COVID-19. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2021.
10. Leung K, Shum MMH, Leung GM et al. Early empirical assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *medRxiv* 2020.
11. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* 2020.
12. Li B, Deng A, Li K et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 delta variant. *medRxiv* 2021.
13. He X, Hong W, Pan X et al. SARS-CoV-2 Omicron varinat: Characteristics and prevention. *MedComm* 2021; 2:838-45.
14. Fratev F. The SARS-CoV-2 S1 spike mutation N501Y alters the protein interactions with both hACE2 and human derived antibody: A free energy of perturbation study. *bioRxiv* 2020.
15. Nonaka CK, Franco MM, Graf T et al. Genomic evidence of a SARS-COV-2 reinfection case with E484K spike mutation in Brazil. *Preprints* 2021.
16. Espenhain L, Funk T, Overvad M et al. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron varinat cases in Denmark, December 2021. *Euro Surveill* 2021; 26:2101146.
17. Hansen CH, Schelde AB, Mousten-Helm IR et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A danish cohort study. *medRxiv* 2022.
18. Jacobsen H, Strengert M, Maa H et al. Diminished neutralization responses towards SARS-CoV-2 Omicron Voc after mRNA or vector-based COVID-19 vaccinations. *medRxiv* 2021.
19. Cao Y, Wang J, Jian F et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature* 2021.
20. Hoffmann M, Kruger N, Schultz S et al. The omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization- implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell* 2021.
21. Hay JA, Kissler SM, Fauver JR et al. Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *medRxiv* 2022.
22. Jehi L, Ji X, Milinovich A et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing. Results from 11,672 patients. *Chest* 2020; 158:1364-75.
23. DiPierro F, Derosa G, Maffioli P et al. Possible therapeutic effects of adjuvant Quercetin supplementation against early stage COVID-19 infection:A prospective, randomized, controlled, and open-label study. *International journal of general medicine* 2021; 14:2359-66.

24. Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D et al. The effects of vitamin C on the multiple pathological stages of COVID-19. *Life* 2021; 11:1341.
25. Holford P, Carr AC, Zawari M et al. Vitamin C intervention for Critical COVID-19: A pragmatic review of the current level of evidence. *Life* 2021; 11:1166.
26. Kory P, Meduri GU, Iglesias J et al. Review of the emerging evidence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. *ssrn* 2020.
27. Guy GP, Lee FC, sunshine G et al. Association of State-Issued mask mandates and allowing on premises restaurant dining with County-levels COVID-19 case and death growth rates-United States, March 1 - December 31, 2020. *MMWR* 2021; 70.
28. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:1122-33.
29. Behera P, Patro BK, Singh AK et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *medRxiv* 2020.
30. Carvallo H, Hirsch RR, Alkis P et al. Study of the efficacy and safety of topical ivermectin + Iota-carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in health personnel. *Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation* 2020; 2.
31. Kory P, Meduri GU, Iglesias J et al. Review of the emerging evidence supporting the use of Ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. *Front Line Covid-19 Critical Care Alliance*. *osf io* 2020.
32. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
33. Morgenstern J, Redondo JN, Olavarria A et al. Retrospective cohort study of Ivermectin as a SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis method in Healthcare Workers. *medRxiv* 2021.
34. Chahla RE, Medina Ruiz L, Mena T et al. Ivermectin reproposing for COVID-19 treatment outpatients in mild stage in primary health centers. *medRxiv* 2021.
35. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM et al. Over 25 years of clinical experience with Ivermectin: An overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol* 2016; 15:325-32.
36. Aroke D, Tchouakam DN, Awungia AT et al. Ivermectin induced Steven-Johnsons syndrome: case report. *BMC Research Notes* 2017; 10:179.
37. Ngwasiri CA, Abanda MH, Aminde LN. Ivermectin-induced fixed drug eruption in an elderly Cameroonian: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2018; 12:254.
38. Veit O, Beck B, Steuerwald M et al. First case of ivermectin-induced severe hepatitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021; 100:795-97.
39. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8:e92-e100.
40. Canga AG, Sahagun Prieto AM, Diez Liebana MJ et al. The pharmacokinetics and interactions of Ivermectin in humans-A mini-review. *The AAPS Journal* 2007; 10:42-46.
41. McCullough PA, Alexander PE, Armstrong R et al. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2020; 21:517-30.
42. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA et al. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization, and death: Meta-analysis. *medRxiv* 2020.
43. McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G et al. Pathophysiological basis and rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Am J Med* 2021; 134:16-22.
44. Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, High-Risk Covid-19 patients that should be ramped-up immediately as key to the pandemic crisis. *Am J Epidemiol* 2020; 189:1218-26.
45. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH et al. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis* 2020; 12 (Suppl 1):S54-S65.
46. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE et al. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. *Front Med* 2020; 7:226.
47. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q et al. Melatonin inhibits COVID-19-induced cytokine storm by reversing aerobic glycolysis in immune cells: A mechanistic analysis. *Medicine in Drug Discovery* 2020; 6:100044.
48. Zhang R, Wang X, Ni L et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250:117583.

49. Kleszczynski K, Slominski AT, Steinbrink K et al. Clinical trials for use of melatonin to fight COVID-19 are urgently needed. *Nutrients* 2020; 12.
50. Coto-Montes A, Boga JA. ER stress and autophagy induced by SARS-CoV-2: The target for melatonin treatment. *Melatonin Res* 2020; 3:346-61.
51. Gandolfi JV, Di Bernardo AP, Chanes DA et al. The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in ICU patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2020.
52. Castillo RR, Quizon GR, Juco MJ et al. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series. *Melatonin Res* 2021; 3:297-310.
53. Ramiall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.
54. Farnoosh G, Akbariqomi M, Badri T et al. Efficacy of a low dose of melatonin as an adjunctive therapy in hospitalized patients with COVID-19: A randomized, double-blind clinical trial. *medRxiv* 2021.
55. Farnoosh G, Akbariqomi M, Badri T et al. Efficacy of a low dose of melatonin as an adjunctive therapy in hospitalized patients with COVID-19: A randomized, double-blind clinical trial. *Archives of Medical Research* 2021.
56. Darban M, Malek F, Memarian M et al. Efficacy of high dose vitamin C, melatonin and zinc in Iranian patients with acute respiratory syndrome due to Coronavirus infection: A pilot randomized trial. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia* 2021; 6:164-67.
57. Hasan ZT, AlAtrakji MQ, Mehuaiden AK. The effect of melatonin on thrombosis, sepsis and mortality rate in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2022; 114:79-84.
58. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic. *medRxiv* 2020.
59. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *medRxiv* 2020.
60. Janowitz T, Baglenz E, Pattinson D et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalized patients: a case series. *Gut* 2020; 69:1592-97.
61. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients. *Am J Gastroenterol* 2020.
62. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P et al. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and mechanisms. *Research Square* 2020.
63. Sethia R, Prasad M, Mahapatra SJ et al. Efficacy of famotidine for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.
64. Shoaibi A, Fortin S, Weinstein R et al. Comparative effectiveness of famotidine in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
65. Yeramaneeni S, Doshi P, Sands K et al. Famotidine use is not associated with 30-day mortality: A coarsened exact match study in 7158 hospitalized COVID-19 patients from a large healthcare system. *medRxiv* 2020.
66. Almaro CV, Chey WD, Spiegel BM. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020.
67. Lee SW, Ha EK, Moon SY et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2021; 70:76-84.
68. Munoz J, Ballester MR, Antonijoan RM et al. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18 mg tablet in healthy adult volunteers. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2018; 12:e0006020.
69. van schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25:671-80.
70. Lips P, de Jongh RT, van schoor NM. Trends in Vitamin D status around the world. *JBMR Plus* 2021; 5:e10585.
71. Baeke F, Takiishi T, Korf H et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* 2010; 10:482-96.
72. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Review of Antiinfective Therapy* 2010; 8:1359-69.

73. Kolls JK, Garry RF. Role of the T cell vitamin D receptor in severe COVID-19. *Nature Immunology* 2022; 23:3-10.
74. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020.
75. Khan MS, Khan MS, Debnath Cr et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Archivos de Bronconeumologia* 2020.
76. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N et al. ICON (Ivermectin in Covid Ninteen) study: Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Chest* 2020.
77. Niaee MS, Gheibl N, Namdar P et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square* 2020.
78. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA et al. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. *Research Square* 2020.
79. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Bagdad, Iraq. *medRxiv* 2020.
80. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/ml reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE* 2020; 15:e0239799.
81. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12:988.
82. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D level. *PLoS ONE* 2020; 15:e0239252.
83. Lau FH, Majumder R, Torabi R et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv* 2020.
84. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Medicine in Drug Discovery* 2020.
85. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E et al. Editorial: Low population mortality from COVID-19 in countries south of 35 degrees North - supports vitamin D as a factor determining severity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020; (in press).
86. Dancer RC, Parekh D, Lax S et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015; 70:617-24.
87. LLie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020.
88. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H. The role of vitamin D in suppressing cytokine storm of COVID-19 patients and associated mortality. *medRxiv* 2020.
89. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L et al. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013; 8:e65835.
90. Carpagnano GE, Lecce V, Quaranta VN et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020.
91. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I et al. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *medRxiv* 2020.
92. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S et al. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 2020; 12:2757.
93. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited. *Aging Clin Exp Res* 2020.
94. Annweiler C, Hanotte B, de L'Eprevier CG et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2020.
95. Moozhipurath RK, Kraft L, Skiera B. Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Nature Research* 2020; 10:17705.
96. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging* 2020; 12.
97. De Smet D, De Smet K, Herroelen P et al. Serum 25(OH)D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *Am J Clin Pathol* 2020.
98. Cozier YC, Castro-Webb N, Hochberg NS et al. Lower serum 25(OH) D levels associated with higher risk of COVID-19 infection in U.S. black women. *PLoS ONE* 2021; 16:e0255132.

99. Loucera C, Pena-Chilet M, Esteban-Medina M et al. Real world evidence of calcifediol or vitamin D prescription and mortality rate of COVID-19 in a retrospective cohort of hospitalized Andalusian patients. *Scientific Reports* 2021; 11:23380.
100. Teshome A, Adane A, Girma B et al. The impact of Vitamin D level on COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health* 2021; 9:624559.
101. Seven B, Gunduz O, Ozgu-Erdinc AS et al. Correlation between 25-hydroxy vitamin D levels and COVID-19 severity in pregnant women: a cross-sectional study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2021.
102. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP et al. Effect of vitamin D3 supplementaion vs placebo on hospital length of stay in patients with severe COVID-19: A multicenter, double-blind, randomized controlled trial. *JAMA* 2020.
103. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50ng/ml 25(OH)D3: results of a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021; 13:3596.
104. Wimalawansa SJ. Effective and practical ways to overcome Vitamin D deficiency. *J Family Med Community Health* 2021; 8:1-8.
105. Reddy P, Edwards LR. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther* 2019; 26:e124-e132.
106. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The emerging group of vitamins required for human health. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2017; 2017:6254836.
107. Rattis BA, Ramos SG, Celes MR. Curcumin as a potential treatment for COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 21:675287.
108. Chai YS, Chen YQ, Lin SH et al. Curcumin regulates the differentiation of naive CD4+ T cells and activates IL-10 immune modulation against acute lung injury in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2020; 125:109946.
109. Thimmulappa RK, Mudnakudu-Nagaraju KK, Shivamallu C et al. Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. *Heliyon* 2021; 7:e06350.
110. Jena AB, Kanungo N, Nayak V et al. Catechin and curcumin interact with S protein of SARS-CoV2 and ACE2 of human cell membrane: insights from computational studies. *Scientific Reports* 2021; 11:2043.
111. Somi VK, Mehta A, Ratre YK et al. Curcumin, a traditional spice component, can hold promise against COVID-10? *Eur J Pharmacol* 2020; 886:173551.
112. Tahmasebi S, El-Esawi MA, Mahmoud ZH et al. Immunomodulatory effects of nanocurcumin on the Th17 cell responses in mild and severe COVID-19 patients. *J Cell Physiol* 2021; 236:5325-38.
113. Valizadeh H, Danshina S, Gencer MZ et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology* 2020; 89:107088.
114. Al-Hatamleh MA, Hatmal MM, Sattat K et al. Antiviral and immunomodulatory effects of phytochemicals from honey against COVID-19: Potential mechanisms of action and future directions. *Molecules* 2020; 25:5017.
115. Hashem HE. *In Silico* approach of some selected honey constituents as SARS-CoV-2 main protease (COVID-19) inhibitors. *medRxiv* 2021.
116. Ashraf S, Ashraf S, Ashraf M et al. Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial. *medRxiv* 2021.
117. Salim B, Noureddine M. Identification of compounds from *Nigella Sativa* as new potential inhibitors of 2019 Novel Coronavirus (COVID-10): Molecular docking study. *ChemRxiv* 2021.
118. Fakhar-e-Alam Kulyar M, Li R, Mehmood K et al. Potential influence of *Nagella sativa* (Black cumin) in reinforcing immune system: A hope to decelerate the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine* 2021; 85:153277.
119. Khazdair MR, Ghafari S, Sadeghi M. Possible therapeutic effects of *Nigella sativa* and its thymoquinone on COVID-19. *Pharmaceutical Biology* 2021; 59:696-703.
120. Islam MN, Hossain KS, Sarker PP et al. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Phytotherapy Research* 2021; 35:1329-44.
121. Rahman MT. Potential benefits of combination of *Nigella sativa* and Zn supplements to treat COVID-19. *J Herbal Med* 2020; 23:100382.
122. Hannan MA. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients* 2021; 13.

123. Warner ME, Naranjo J, Pollard EM et al. Serotonergic medications, herbal supplements, and perioperative serotonin syndrome. *Can J Anaesth* 2017; 64:940-946.
124. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients* 2018; 10:1762.
125. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Therapeut* 2018; 189:63-70.
126. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:99-101.
127. Maggini S, Beveridge S, suter M. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold. *Journal of International Medical Research* 2012; 40:28-42.
128. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Catravas JD et al. Quercetin and Vitamin C: experimental therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 via synergistic action. *Front Immunol* 2020.
129. Kyung Kim T, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementaion reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: a randomised controlled trial. *BMJ Mil Health* 2020.
130. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2020.
131. Khaerunnisa S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compuns by molecular docking study. *medRxiv* 2020.
132. Chen L, Li J, Luo C et al. Binding interaction of quercetin-3-B-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL: structure-activity relationship reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006; 14:8295-306.
133. Nain Z, Rana HK, Lio P et al. Pathogenic profiling of COVID-19 and SARS-like viruses. *Briefings in Bioinformatics* 2020.
134. Yi L, Li Z, Yuan K et al. Small molecules blocking the entry of severe respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol* 2020; 78:11334-39.
135. Shakoor H, Feehan J, Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D,C,E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19. *Maturitas* 2020.
136. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevenion & Health* 2020; 3.
137. Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; 164:1693-703.
138. Hemila H, Carr A, Chalker E. Vitamin C may increase the recovery rate of outpatient cases of SARS-CoV-2 infection by 70%: reanalysis of the COVID A to Z randomized clinical trial. *Research Square* 2021.
139. Chen L, Li J, Luo C et al. Binding interaction of quercetin-3-B-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies revela salient pharmacophore features. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2020; 14:8295-306.
140. Ono K, Nakane H. Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *J Biochem* 1990; 108:609-13.
141. Kaul TN, Middleton E, Pgra PL. Antiviral effects of flavonoids on human viruses. *J Med Virol* 1985; 15:71-79.
142. Shinozka K, Kikuchi Y, Nishino C et al. Inhibitory effect of flavonoids on DNA-dependent DNA and RNA polymerases. *Experientia* 1988; 44:882-85.
143. Martin JH, Crotty S, Warren P. Does an apple a day keep the doctor away because a phytoestrogen a day keeps the virus at bay? A review of the anti-viral properties of phytoestrogens. *Phytochemistry* 2007; 68:266-74.
144. Smith M, Smith JC. Repurposing therapeutics for COVID-19: Supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. *ChemRxiv* 2020.
145. Leyva-Lopez N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambriz-Perez D. Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *Int J Mol Sci* 2016; 17:921.
146. Nair MP, Kandaswami C, Mahajan S et al. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (INF) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 2020; 1593:29-36.
147. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm* 2021; 18:3.

148. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM et al. Zinc ionophore activity of Quercetin and Epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem* 2014; 62:8085-93.
149. Nieman DC, Simonson A, Sakaguchi CA et al. Acute Ingestion of a Mixed Flavonoid and Caffeine Supplement Increases Energy Expenditure and Fat Oxidation in Adult Women: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Nutrients* 2019; 11.
150. Nieman DC, Kay CD, Rathore AS et al. Increased Plasma Levels of Gut-Derived Phenolics Linked to Walking and Running Following Two Weeks of Flavonoid Supplementation. *Nutrients* 2018; 10.
151. Nieman DC, Ramamoorthy S, Kay CD et al. Influence of Ingesting a Flavonoid-Rich Supplement on the Metabolome and Concentration of Urine Phenolics in Overweight/Obese Women. *Journal of Proteome Research* 2017; 16:2924-35.
152. Cialdella-Kam L, Ghosh S, Meaney MP et al. Quercetin and Green Tea Extract Supplementation Downregulates Genes Related to Tissue Inflammatory Responses to a 12-Week High Fat-Diet in Mice. *Nutrients* 2017; 9.
153. Ohgitani E, Shin-Ya M, Ichitani M et al. Rapid inactivation in vitro of SARS-CoV-2 in saliva by black tea and green tea. *bioRxiv* 2021.
154. Giuliani C, Bucci I, Di Santo S et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 66:23-29.
155. de Souza dos Santos MC, Goncalves CF, Vaisman M et al. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49:2495-502.
156. Chandra AK, De N. Catechin induced modulation in the activities of thyroid hormone synthesizing enzymes leading to hypothyroidism. *Mol Cell Biochem* 2013; 374:37-48.
157. Pistollato F, Masias M, Agudo P et al. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1433:3-9.
158. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 96:1422-49.
159. Tonstad S, Jaceldo-Siegl K, Messina M et al. The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone in the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr* 2016; 19:1464-70.
160. Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *Journal of Toxicology* 2014; 2014:145325.
161. Vogel-Gonzalez M, Tallo-Parra M, Herrera-Fernandez V et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients* 2021; 13:562.
162. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC et al. Zn²⁺ inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA polymerase activity In Vitro and Zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010; 6:e1001176.
163. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 2017; 9.
164. Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *J Royal Soc Med Open* 2017; 8:1-7.
165. Hoeger J, Simon TP, Beeker T et al. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. *PLoS ONE* 2017; 12:e0176069.
166. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML et al. Zinc-induced copper deficiency. A report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:125-31.
167. Wu Y, Cheng X, Jiang G et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *npj Biofilms and Microbiomes* 2021; 7:61.
168. Hazan S, Stollman N, Bozkurt H et al. The missing microbes: Bifidobacterium and Faecalibacterium depletion and loss of microbiome diversity as potential susceptibility markers for SARS-CoV-2 infection and severity. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2021.
169. Din AU, Mazhar M, Waseem M et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotic role. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 133:110947.
170. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70:698-706.
171. Rosa DD, Dias MM, Grzeskowiak LM et al. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutrition Research Reviews* 2017; 30:82-96.

172. Kim DH, Jeong D, Kim H et al. Modern perspectives on the health benefits of kefir in next generation sequencing era: Improvement of the host gut microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2019; 59:1782-93.
173. Shakoor H, Freehan J, Mikkelsen K et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas* 2020.
174. dos Santos LM. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 2020; 11.
175. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci* 2020; 251:117627.
176. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin b12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020; 80:111017.
177. Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T et al. Vitamin B6 prevents IL-1B protein production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem* 2020; 291:24517-27.
178. Moreira A, Chorath K, Rajasekaran K et al. Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19. *European Journal of Pediatrics* 2021; 180:1659-63.
179. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B et al. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child-Adolescent* 2022; 5:e12-e13.
180. Browne NT, Snethen JA, Greenberg CS et al. When pandemics collide: The impact of COVID-19 on childhood obesity. *Journal of Pediatric Nursing* 2021; 56:90-98.
181. Hashim HA, Maulood MF, rasheed AM et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Bagdad, Iraq. *medRxiv* 2020.
182. Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E et al. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of Ivermectin and Doxycycline. *Bangladesh Coll Phys Surg* 2020; 38:10-15.
183. Chowdhury AT, Shahabz M, Karim MR et al. A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydrochloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. *Research Square* 2020.
184. Chamie J. Real-World evidence: The case of Peru, casualty between Ivermectin and COVID-19 infection fatality rate. *ResearchGate* 2020.
185. Caly L, Druce JD, Catton MG et al. The FDA-approved drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020.
186. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* 2020; 34:3023-26.
187. Maurya DK. A combination of Ivermectin and Doxycycline possibly blocks the viral entry and modulate the innate immune response in COVID-19 patients. *ChemRxiv* 2020.
188. Yang SN, Atkinson SC, Wang C et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antiviral Res* 2020; 177:104760.
189. Dayer MR. Coronavirus (2019-nCoV) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs, bioinformatic study. *Preprints* 2020.
190. Swargiary A. Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: Evidence from silico studies. *Research Square* 2020.
191. Kalfas S, Visvanathan K, Chan K et al. The therapeutic potential of ivermectin for COVID-19: A systematic review of mechanisms and evidence. *medRxiv* 2020.
192. Chamie-Quintero JJ, Hibberd JA, Scheim DE. Ivermectin for COVID-19 in Peru: 14-fold reduction in nationwide excess deaths, p=0.002 for effect by state, then 13-fold increase after ivermectin use restricted. *medRxiv* 2021.
193. Wehbe Z, Wehbe M, Iratni R et al. Repurposing Ivermectin for COVID-19: Molecular aspects and therapeutic possibilities. *Front Immunol* 2021; 12:663586.
194. Hazan S, Dave S, Gunaratne AW et al. Effectiveness of ivermectin-based multidrug therapy in severe hypoxic ambulatory COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.
195. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T et al. Ivermectin for the prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021.
196. Hill A, Garratt A, Levi J et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Open Forum Infectious Diseases* 2021.
197. Parvez SA, Saha MK, Araf Y et al. Insights from a computational analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant: Host-pathogen interaction, pathogenicity, and possible therapeutics. *medRxiv* 2022.

198. Willett BJ, Grove J, MacLean OA et al. The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism. medRxiv 2021.
199. Wessel, L. "its a nightmare". How Brazilian scientists became ensnared in chloroquine politics. Researchers accused of killing patients after using a high dose to treat coronavirus infections. <https://www.science.org/content/article/it-s-nightmare-how-brazilian-scientists-became-ensnared-chloroquine-politics> . 2020. Science. 10-20-0021.
200. Merchant HA. CoVID-19: An early intervention therapeutic strategy to prevent developing a severe disease as an alternative approach to control the pandemic. medRxiv 2021.
201. da Silva JK, Figueirido PL, Byler KG et al. Essential oils as antiviral agents, potential of essential oils to treat SARS-CoV-2 infection: an In-Silico investigation. Int J Mol Sci 2020; 21:3426.
202. Winska K, Maczka W, Lyczko J et al. Essential oils as antimicrobial agents- Myths or real alternative. Molecules 2019; 24:2130.
203. Knezevic P, Aleksic V, Simin N et al. Antimicrobial activity of *Eucalyptus camaldulensis* essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Journal of Ethnopharmacology 2016; 178:125-36.
204. Reichling J, Schnitzler P, Suschke U et al. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties - an overview. Forsch Komplementmed 2009; 16:79-90.
205. Schnitzler P. Essential oils for the treatment of Herpes Simplex Virus infections. Chemotherapy 2019; 64:1-7.
206. Seet RC, Quek AM, Ooi DS et al. Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: an open-label randomized trial. Int J Infect Dis 2021.
207. Vergara-Buenaventura A, Castro-ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2020; 58:924-27.
208. Baxter AL, Schwartz KR, Johnson RW et al. Rapid initiation of nasal saline irrigation: hospitalizations in COVID-19 patients randomized to alkalization or povidone-iodine compared to a national dataset. medRxiv 2021.
209. Seneviratne CJ, Balan P, Ki KK et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: Randomized controlled trial in Singapore. Infection 2020; 49:305-11.
210. Frank S, Brown SM, Capriotti JA et al. In vitro efficacy of a povidone-iodine nasal antiseptic for rapid inactivation of SARS-CoV-2. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146:1054-58.
211. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays to protect healthcare workers when undertaking aerosol-generating procedures (AGPs) on patients without suspected or confirmed COVID-19 infection (Review). Cochrane Database of Syst Rev 2020; 9:CD013628.
212. Meister TL, Briggemann Y, Todt D et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. J Infect Dis 2020; 222:1289-92.
213. Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. Dermatology 2002; 204 (suppl 1):37-41.
214. Teng F, He T, Huang S et al. Cetylpyridinium chloride mouth rinses alleviate experimental gingivitis by inhibiting dental plaque maturation. Journal of Oral Science 2016; 8:182-90.
215. Rosing CK, Cavagni J, Gaio EJ et al. Efficacy of two mouthwashes with cetylpyridinium chloride: a controlled randomized clinical trial. Braz Oral res 2017; 31:e47.
216. Green A, Roberts G, Tobery T et al. In vitro assessment of the virucidal activity of four mouthwashes containing Cetylpyridinium Chloride, ethanol, zinc and a mix of enzymes and proteins against human coronavirus. bioRxiv 2021.
217. Choudhury IM, Shabnam N, Ahsan T et al. Effect of 1% povidone iodine mouthwash/gargle, nasal and eye drop in COVID-19 patient. Bioresearch Communications 2021; 7.
218. Ader AW, Paul TL, Reinhardt W et al. Effect of mouth rinsing with two polyvinylpyrrolidone-iodine mixtures on iodine absorption and thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 2021; 66:632-35.
219. Bianconi V, Violi F, Fallarino F et al. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? Drugs 2020.
220. Muller C, Karl N, Ziebuhr J et al. D,L-lysine acetylsalicylate + glycine impairs coronavirus replication. J Antivir Antiretrovir 2020.
221. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. Bioinformatics 2020.

222. Varatharajah N. COVID-19 CLOT: What is it? Why in the lungs? Extracellular histone, "auto-activation" of prothrombin, emperipolesis, megakaryocytes, "self-association" of Von Willebrand factor and beyond. Preprints 2020.
223. Cloutier N, Allaeyes I, Marcoux G et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *PNAS* 2018;E1550-E1559.
224. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha Ig, Palhinha L et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* 2020; 136:1330-1341.
225. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 2019; 381:2529-40.
226. Amrein K, Martucci G, McNALLY JD. When not to use meta-analysis: Analysing the meta-analysis on vitamin D in critical care. *Clin Nutr* 2017; 36:1729-30.
227. Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home: Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Thorac Med* 2020.
228. Jouffroy R, Jost D, Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:313.
229. Lucas JM, Heinlein C, Kim T et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov* 2020; 4:1310-1325.
230. Marik PE, DePerrior SE, Ahmad Q et al. Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes. *Journal of Investigative Medicine* 2021; 69:814-18.
231. Liadet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Crit Care* 2020; 24:318.
232. Kotfis K, Lechowicz K, Drozdal S et al. COVID-19-The potential beneficial therapeutic effects of spironolactone during SARS-CoV-2 infection. *Pharmaceuticals* 2021; 14:71.
233. Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An anti-androgenic and anti-hypertensive drug that may provide protection against the novel Coronavirus (SARS-CoV-2) induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) in COVID-19. *Frontiers in Medicine* 2020; 7:453.
234. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG. Spironolactone may provide protection from SARA-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Medical Hypotheses* 2020; 143:110112.
235. Cadegiani FA, McCoy J, Zimmerman A et al. Efficacy of proxalutamide in hospitalized COVID-19 patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design clinical trial. *medRxiv* 2021.
236. Wambier CG, de Pina Almeida Prado Junior B, Pereira CS et al. Brazilian blood donation eligibility criteria for dermatologic patients. *An Bras Dermatol* 2021; 87:590-595.
237. Zarehoseinzade E, Allami A, Ahmadi M et al. Finasteride in hospitalized adult males with COVID-19: A risk factor for severity of the disease or an adjunct treatment: A randomized controlled clinical trial. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 2021; 35:30.
238. Samuel RM, Majd H, Richter MN et al. Androgen signaling regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *Cell Stem Cell* 2020; 27:876-89.
239. Cadegiani FA, McCoy J, Wambier CG et al. Early antiandrogen therapy with dutasteride reduces viral shedding, inflammatory responses, and time-to remission in males with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled interventional trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial- Biochemical). *Cureus* 2021.
240. McCoy J, Goren A, Cadegiani FA et al. Proxalutamide reduces the rates of hospitalization for COVID-19 male outpatients: A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Front Med* 2021; 8:668698.
241. Wambier CG, Lin EM, Cadegiani FA et al. Accelerated viral clearance and symptom resolution in symptomatic COVID-19 outpatients treated with antiandrogens. *medRxiv* 2021.
242. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG et al. An open-label prospective observational study of antiandrogen and non-antiandrogen early pharmacological approaches in females with mild-to-moderate COVID-19. The PreAndroCoV Female trial. *medRxiv* 2021.
243. McCoy J, Cadegiani FA, Wambler CG et al. 5-alpha-reductase inhibitors are associated with reduced frequency of COVID-19 symptoms in males with androgenic alopecia. *JEADV* 2021; 35:e243-e246.
244. Goren A, Wambler CG, Herrera S et al. Anti-androgens may protect against severe COVID-19 outcomes: results form a prospective cohort of 77 hospitalized men. *JEADV* 2021; 35:e13-e15.
245. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2016; 5:CD007628.

246. Seale LR, Eglini AN, McMichael AJ. Side effects related to 5 alpha-reductase inhibitor treatment of hair loss in women: A review. *J Drugs Dermatol* 2016; 15:414-19.
247. Rossignol JF, Bardin MC, Oaks JB et al. Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. *medRxiv* 2021.
248. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG et al. Early COVID-19 therapy with azithromycin plus nitazoxanide, ivermectin or hydroxychloroquine in outpatient settings significantly reduced symptoms compared to known outcomes in untreated patients. *New Microbes and New Infections* 2021; 43:100915.
249. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93:3176-83.
250. Hong SK, Kim HJ, Song CS et al. Nitazoxanide suppresses IL-6 production in LPS-stimulated mouse macrophages and TG-injected mice. *International Immunopharmacology* 2012; 13:23-27.
251. Rossignol JF. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* 2014; 110:94-103.
252. Padmanabhan S, Padmanabhan K. The devil is in the dosing- targeting the interferon pathway by repositioning Nitazoxanide against COVID-19. *Research Square* 2021.
253. Cao J, Forrest CJ, Zhang X. A screen of the NIH clinical collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res* 2015; 114:1-10.
254. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health* 2016; 9:227-30.
255. Piacentini S, La Frazia S, Riccio A et al. Nitazoxanide inhibits paramyxovirus replication by targeting the Fusion protein folding: role of glycoprotein-specific thiol oxidoreductase ERp57. *Scientific Reports* 2018; 8:10425.
256. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020.
257. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases* 2021.
258. Hamed MG, Hagaga RS. The possible immunoregulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients. *Medical Hypotheses* 2020; 144:110140.
259. Hoertel N, Sanchez-Rico M, Vernet R et al. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Molecular Psychiatry* 2021.
260. Zimering MB, Razzaki T, Tsang T et al. Inverse association between serotonin 2A receptor antagonist medication use and mortality in severe COVID-19 infection. *Endocrinol Diabetes Metab J* 2020; 4:1-5.
261. Reis G, Moreira-Silva EA, Silva DC et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2021.
262. Calusic M, Marcec R, Luksa L et al. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: an open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br J Clin Pharmacol* 2021.
263. Lee TC, Vigod S, Hanula R et al. Fluvoxamine for outpatient COVID-19 to prevent hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021.
264. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ et al. Fluvoxamine: A review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12:652688.
265. Hartter S, Wang X, Weigmann H et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacology* 2021; 21:167-74.
266. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost* 2004; 91:119-28.
267. Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D et al. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of chronically medicated with SSRI drugs. *Journal of Affective Disorders* 2012; 136:99-103.
268. Javors MA, Houston JP, Tekell JL et al. Reduction of platelet serotonin content in depressed patients treated with either paroxetine or desipramine. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2000; 3:229-35.
269. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? *JAMA Network Open* 2021; 4:e2136510.

270. Oskotsky T, Maric I, Tang A et al. Mortality risk among patients with COVID-19 prescribed selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *JAMA Network Open* 2021; 4:e2133090.
271. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 2014; 727:167-73.
272. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J* 2020.
273. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16:1047-55.
274. Assimakopoulos SF, Aretha D, Kominos D et al. N-acetyl-cysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study. *Infectious Diseases* 2021; 53:847-54.
275. Kumar P, Osahon O, Vides DB et al. Severe glutathione deficiency, oxidative stress and oxidant damage in adults hospitalized with COVID-19: implications for GlyNac (Glycine and N-acetylcysteine) supplementation. *Antioxidants* 2022; 11.
276. Altay O, Arif M, Li X et al. Combined metabolic activators accelerates recovery in mild-to-moderate COVID-19. *Adv Sci* 2021;202101222.
277. Izquierdo JL, Soriano JB, Gonzalez Y et al. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients with COVID-19. *Science Progress* 2022; 105.
278. Gutierrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20:5028.
279. Titos E, Rius B, Gonzalez-Periz A et al. Resolvin D1 and its precursor docosaehaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol* 2021; 187:5408-18.
280. Yoshihara T, Shimada K, Fukao K et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids suppress the development of aortic aneurysms through the inhibition of macrophage-mediated inflammation. *Circ J* 2015; 79:1470-1478.
281. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM et al. Eicosanoids. The overlooked storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol* 2020.
282. Das UN. Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res* 2020; 51:282-86.
283. Lee CR, Zeldin DC. Resolvin infectious inflammation by targeting the host response. *N Engl J Med* 2015; 373:2183-85.
284. Serhan CN. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510:92-101.
285. Law HK, Cheng CY, Ng HY et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood* 2005; 105:2366-74.
286. Baranova A, Cao H, Zhang F. Unraveling risk genes of COVID-19 by multi-omics integrative analysis. *Frontiers in Medicine* 2021.
287. Li S, Jiang L, Li X et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5:e138070.
288. Yang B, Fulcher JA, Ahn J et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients receiving compassionate use Leronlimab. *Clin Infect Dis* 2021.
289. Patterson BK, seethamraju H, Dhody K et al. Disruption of the CCL5/RANTES-CCR5 pathway restores immune homeostasis and reduces plasma viral load in critical COVID-19. *medRxiv* 2020.
290. Patterson BK, seethamraju H, Dhody K et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 103:25-32.
291. Gulick RM, Fatkenheuer G, Burnside R et al. Five-year safety evaluation of Maraviroc in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65:78-81.
292. Ayoub A, Alston S, Goodrich J et al. Hepatic safety and tolerability in the maraviroc clinical development program. *AIDS* 2010; 24:2743-55.
293. Giaquinto C, Mawela MP, Chokephaibutkit K et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of Maraviroc in treatment-experienced pediatric patients infected with CCR5=tropic HIV-1. *Pediatr Infect Dis* 2018; 37:459-65.

294. Idelsis Esquivel-Moynelo I, Perez-Escribano J, Duncan-Roberts Y et al. Effect of combination of interferon alpha-2b and interferon-gamma or interferon alpha 2b alone for elimination of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. medRxiv 2020.
295. Davoudi-Monfarad E, Rahmani H, Khalili H et al. Efficacy and safety of interferon B-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv 2020.
296. Wang N, Zhan Y, Zhu L et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. Cell Host & Microbe 2020; ePub.
297. Meng Z, Wang T, Chen L et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area. medRxiv 2020.
298. Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. Lancet Resp Med 2021.
299. Berg K, Bolt G, Andersen H et al. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold. J Interferon Cytokine Res 2001; 21:471-74.
300. Cakman I, Kirchner H, Rink L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. J Interferon Cytokine Res 1997; 17:469-72.
301. Puskarich MA, Ingraham NE, Merck LH et al. Effect of losartan on hospitalized patients with COVID-19-induced lung injury: A randomized clinical trial. medRxiv 2021.
302. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi L et al. Telmisartan for treatment of COVID-19 patients: an open multicenter randomized clinical trial. EclinicalMedicine 2021; 37:100962.
303. Yu LM, Bafadhel M, Doeward J et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. Lancet 2021; 398:843-55.
304. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Resp Med 2021.
305. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B et al. Inhaled corticosteroids use and the risk of COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: An OpenSAFELY analysis. medRxiv 2020.
306. Aveyard P, Gao M, Lindson N et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. Lancet Resp Med 2021.
307. Clemency BM, Varughese R, Morse CG et al. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021.
308. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. Lancet Resp Med 2021.
309. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clinical Toxicology 2010; 48:407-14.
310. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19-Preliminary report. N Engl J Med 2020.
311. Azithromycin in hospitalized patients with COVID-19 (RECOVERY) a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2020.
312. Rosenthal N, Zhun Cao Z, Gundrum J et al. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US National Sample of patients with COVID-19. JAMA Network Open 2020; 3:e2029058.
313. Butler CC, Yu LM, Dorward J et al. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet Resp Med 2021.
314. Planas D, Saunders N, Maes P et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature 2021.
315. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, oya J et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab. N Engl J Med 2021; 385:1941-50.
316. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nature Structural and Molecular Biology 2021; 28:740-746.
317. Malone B, Campbell EA. Molnupiravir: coding for a catastrophe. Nature Structural and Molecular Biology 2021; 28:706-11.
318. Menendez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. J Biol Chem 2021; 297:100867.
319. Zhou S, Hill CS, Sarkar S et al. B-D-N-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. J Infect Dis 2021; 224:415-19.
320. Jayk Bernal A, da Silva G, Musungaie DB et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med 2021.

321. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ* 2021; 375:n2713.
322. Toljan K, Vrooman B. Low-dose naltrexone (LDN) - Review of therapeutic utilization. *Med Sci* 2018; 6:82.
323. Zhang X, Song Y, Ci X et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008; 57:524-29.
324. Ci X, Li H, Yu Q et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen activated protein kinase pathway. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009; 23:449-55.
325. DiNicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart* 2020; 7:e001350.
326. DiNicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty MF. Anti-inflammatory activity of ivermectin in late-stage COVID-19 may reflect activation of systemic glycine receptors. *Open Heart* 2021; 8:e001655.
327. Blum VF, Cimerman S, Huneter JR et al. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 - A pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021; 37:100981.
328. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19. *Crit Care Expl* 2020; 2:e0111.
329. Fadel R, Morrison AR, Vahia A et al. Early course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2114-20.
330. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C et al. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. *medRxiv* 2020.
331. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan,China. *JAMA Intern Med* 2020.
332. Cruz AF, Ruiz-Antoran B, Gomez AM et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: A retrospective controlled cohort study. *medRxiv* 2020.
333. Liu J, Zheng X, Huang Y et al. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020.
334. Meduri GU, Bridges L, Shih MC et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016; 42:829-40.
335. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A meta-analysis. *JAMA* 2020.
336. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciatua E et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *medRxiv* 2020.
337. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilaor-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19. The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:1307-16.
338. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020.
339. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
340. Dequin PF, Heming N, Meziani F et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized Clinical trial. *JAMA* 2020.
341. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 389:790-802.
342. Heaney RP, Armas LA, Shary JR et al. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1738-42.
343. Castillo ME, Costa LM, Barrios JM et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 203:105751.
344. Loucera C, Pena-Chilet M, Esteban-Medina M et al. Real world evidence of calcifediol use and mortality rate of COVID-19 hospitalized in a large cohort of 16,401 Adalusian patients. *medRxiv* 2021.
345. Nogue X, Overjero D, Pineda-Moncus M et al. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *medRxiv* 2021.

346. Henriquez MS, de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients* 2020; 12:1617.
347. Elamir YM, Amir H, Lim S et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized patients. *Bone* 2022; 154:116175.
348. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y et al. Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease. *Circulation Research* 2020; 127:945-47.
349. Zhang S, Liu Y, Wang X et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology* 2020; 13:120.
350. Kauerova S, Bartuskova H, Muffova B et al. Statins directly influence the polarization of adipose tissue macrophages: A role in chronic inflammation. *Biomedicines* 2021; 9:211.
351. van der Meij E, Koning GG, Vriens PW et al. A clinical evaluation of statin pleiotrophy: Statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PloS ONE* 2013; 8:e53882.
352. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Resp Med* 2018; 6:691-98.
353. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metabolism* 2020.
354. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA et al. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24:429.
355. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Research Square* 2020.
356. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effectiveness of statins in patients with severe COVID-19. *Am J Cardiol* 2020.
357. Tan WY, Young BE, Lye DC et al. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Nature Research* 2020.
358. Spinelli FR, Conti F, Gadina M. Hijacking SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5:eabc5367.
359. Chen CX, Wang JJ, Li H et al. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID): a meta-analysis. *Leukemia* 2021.
360. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Resp Med* 2021.
361. Jalali F, Rezaie S, Rola P et al. COVID-19 pathophysiology: Are platelets and serotonin hiding in plain sight? *ssrn* 2021.
362. Lin OA, Karim ZA, Vemana HP et al. The antidepressant 5-HT_{2a} receptor antagonists Pizotifen and cyproheptadine inhibit serotonin-enhanced platelet function. *PloS ONE* 2014; 9:e87026.
363. Zaid Y, Guessous F, Puhm F et al. Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. *Blood Advances* 2021; 5:635-39.
364. Zaid Y, Puhm F, Allaey I et al. Platelets can associate with SARS-CoV-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ Res* 2020; 127:1404-18.
365. Dawson C, Christensen CW, Rickaby DA et al. Lung damage and pulmonary uptake of serotonin in intact dogs. *J Appl Physiol* 1985; 58:1761-66.
366. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S et al. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and the relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000; 131:161-68.
367. Blackshear JL, Orlandi C, Hollenberg NK. Constrictive effect of serotonin on visible renal arteries: a pharmacoangiographic study in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:68-73.
368. Watchorn J, Hang DY, Joslin J et al. Critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury have reduced renal blood flow and perfusion despite preserved cardiac function: A case-control study using contrast enhanced ultrasound. *Lancet Resp Med* 2021.
369. McGoon MD, Vanhoutte PM. Aggregating platelets contract isolated canine pulmonary arteries by releasing 5-hydroxytryptamine. *J Clin Invest* 1984; 74:823-33.
370. Almqvist P, Skudder P, Kuenzig M et al. Effect of cyproheptadine on endotoxin-induced pulmonary platelet trapping. *Am Surg* 1984; 50:503-5.

371. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
372. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S et al. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *J Transl Med* 2021; 19:128.
373. Pan H, Peto R, Karim QA et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial. *medrx* 2020.
374. Ohl ME, Miller DR, Lund BC et al. Association of remdesivir treatment with survival and length of hospital stay among US veterans hospitalized with COVID-19. *JAMA Network Open* 2021; 4:e2114741.
375. Ader F, Hites M, Poissy J et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2021.
376. Marik PE, Kory P, Varon J et al. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2020.
377. Kory P, Meduri GU, Iglesias J et al. Clinical and scientific rationale for the "MATH+" hospital treatment protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med* 2020.
378. Ranjbar K, Shahriarad R, erfani A et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is the superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: A triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2021; 21:337.
379. Ko JJ, Wu C, Mehta N et al. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.
380. Fowler AA, Truwit JD, Hite D et al. Vitamin C Infusion for Treatment In Sepsis-Induced Acute Lung Injury-CITRIS-ALI: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial. *JAMA* 2018; 322:1261-70.
381. Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151:1229-38.
382. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE et al. Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest* 2017; 152:954-62.
383. Cheng RZ. Can early and high-dose vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medicine in Drug Discovery* 2020.
384. Wang Y, Lin H, Lin BW et al. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9:58.
385. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* 2020; 12:100190.
386. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V et al. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. *Chest* 2020; 158:164-73.
387. de Melo AF, Homem-de-Mello M. High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020; 24:500.
388. Zhang J, Rao X, Li Y et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square* 2020.
389. Kumari P, Dembra S, Dembra P et al. The role of vitamin C as adjuvant therapy in COVID-19. *Cureus* 2020; 12:e11779.
390. Al Sulaiman K, Al Juhani O, Badreldin HA et al. Adjunctive therapy with ascorbic in critically ill patients with COVID-19: A multicenter propensity score matched study. *Crit Care* 2021.
391. Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N et al. Reversal of the pathophysiological responses to Gram-negative sepsis by megadose Vitamin C. *Crit Care Med* 2020.
392. Zhang J, Rao X, Li Y et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 2020.
393. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care* 2021; 25:155.
394. Patterson G, Isales CM, Fulzele S. Low level of vitamin C and dysregulation of vitamin C transporter might be involved in the severity of COVID-19 infection. *Aging and Disease* 2020; 12.
395. Tomassa-Irriguible TM, Lielsa-Berrocá L. COVID-19: Up to 87% critically ill patients had low vitamin C values. *Research Square* 2020.

396. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020. A pilot study. *Medicine in Drug Discovery* 2020; 8:100064.
397. Lopes RD, Furtado RH, Bronhara B et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397:2253-63.
398. Murshed MR, Bhiuyan E, Saber S et al. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of Ivermectin and Doxycycline. *Bangladesh Coll Phys Surg* 2020; 38:10-15.
399. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a broad-spectrum host directed anti-viral: The real deal. *Cells* 2020; 9:2100.
400. Sharun K, Dhama K, Patel SK et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020; 19:23.
401. Peralta EG, Fimia-Duarte R, Cardenas JW et al. Ivermectin, a drug to be considered for the prevention and treatment of SARS-CoV-2. Brief literature review. *EC Veterinary Science* 2020; 5:25-29.
402. Al-Jassim KB, Jawad AA, Al-Masoudi EA et al. Histopathological and biochemical effects of ivermectin on kidney functions, lung and the ameliorative effects of vitamin C in rabbits. *Bas J Vet Res* 2016; 14:110-124.
403. Mudatsir M, Yufika A, Nainu F et al. Antiviral activity of ivermectin against SARS-CoV-2: an old-fashioned dog with a new trick- Literature review. *Sci Pharm* 2020; 88:36.
404. Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of Ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *medRxiv* 2020.
405. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant. *Pharmacological Reports* 2020; 69:1036-43.
406. Vatsalya V, Li F, Frimodig J et al. Therapeutic prospects for Th-17 cell immune storm syndrome and neurological symptoms in COVID-19: Thiamine efficacy and safety, In-vitro evidence and pharmacokinetic profile. *medRxiv* 2020.
407. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J Thorac Dis* 2016; 8:1062-66.
408. Moskowitz A, Donnino MW. Thiamine (vitamin B1) in septic shock: a targeted therapy. *J Thorac Dis* 2020; 12 (suppl 1):S78-S83.
409. Woolum JA, Abner EL, Kelly A et al. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2018; 46:1747-52.
410. Marik PE. Thiamine: An essential component of the metabolic resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2018; 46:1869-70.
411. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Dossari M et al. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: A multicenter propensity score matched study. *Research Square* 2021.
412. Chen L, Jiang X, Huang L et al. Bioequivalence of a single 10-mg dose of finasteride 5-mg oral disintegrating tablets and standard tablets in healthy adult male Han Chinese volunteers: A randomized sequence, open-label, two-way crossover study. *Clinical Therapeutics* 2009; 31:2242-48.
413. Lee CY, Jan WC, Tsai PS et al. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma* 2011; 70:1177-85.
414. Salem M, Kasinski N, Munoz R et al. Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: Protective effects of acute magnesium replacement therapy [abstract]. *Crit Care Med* 1995;A260.
415. Jiang P. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock* 2019; 47:288-95.
416. Rothlin RP, Vetulli HM, Duarte M et al. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev Res* 2020; 81:768-70.
417. Nejat R, Sadr AS, Freitas BT et al. Losartan inhibits SARS-CoV-2 replication in vitro. *J Pharm Pharm Sci* 2021; 24:390-399.
418. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning. *Front Immunol* 2021.
419. Oldenburg CE, Doan T. Azithromycin for severe COVID-19. *Lancet* 2020.

420. Futado RH, Berwanger O, Fonseca HA 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 trial. *Lancet* 2020.
421. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; 371:m3939.
422. Simonovich VA, Pratz LD, Scibona P et al. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
423. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E et al. Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.
424. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLOS Med* 2021; 18:e1003415.
425. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021.
426. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:460-470.
427. Edwards G. Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria Jurnal* 2003; 3 (Suppl I):S8.
428. Thompson MA, Henderson JP, Shah PK et al. Convalescent plasma and improved survival in patients with hematologic malignancies and COVID-19. *medRxiv* 2021.
429. Rosas IO, Brau N, Waters M et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
430. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia. A randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
431. Stone JH, Frigault MJ, Sterling-Boyd NJ et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
432. Salvarani C, Dolci G, Massari M et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020.
433. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
434. Jeffreys L, Pennington SH, Duggan J et al. Remdesivir-Ivermectin combination displays synergistic interactions with improved in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.
435. Gordon AC, Mouncey PR, Rowan KM et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 - Preliminary report. *medRxiv* 2021.
436. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020.
437. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clinical Microbiology & Infection* 2021; 27:9-11.
438. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:530.
439. Koehler P, Bassetti M, Chen SC et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021.
440. Ospina-Tascon GA, Calderon-Tapia LE, Garcia AF et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326:2161-71.
441. Xu Q, Wang T, Quin X et al. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19; a case series. *Crit Care* 2020; 24:250.
442. Elharrar X, Trigui Y, Dois AM et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA* 2020.
443. Reddy MP, Subramaniam A, Afroz A et al. Prone positioning of nonintubated patients with Coronavirus Disease 2019- A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2021.
444. Xin Y, Martin K, Morais CC et al. Diminishing efficacy of prone positioning with late application in evolving lung injury. *Crit Care Med* 2021.
445. Haymet A, Bassi GL, Fraser JF. Airborne spread of SARS-CoV-2 while using high-flow nasal cannula oxygen therapy: myth or reality. *Intensive Care Med* 2020; 46:2248-51.

446. Winslow RL, Zhou J, Windle EF et al. SARS-CoV-2 environmental contamination from hospitalized patients with COVID-19 receiving aerosol-generating procedures. *Thorax* 2021.
447. Francone M, Lafrate F, Masci GM et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European Radiology* 2020; 30:6808-17.
448. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organizing pneumonia: "Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?". *BMJ Open Resp Res* 2020; 7:e000724.
449. Parry AH, Wani AH, Shah NN et al. Chest CT features of coronavirus disease-19 (COVID-19) pneumonia: which findings on initial CT can predict an adverse short-term outcome? *BJR Open* 2020; 2:20200016.
450. Zhang J, Meng G, Li W et al. Relationship of chest CT score with clinical characteristics of 108 patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China. *Respiratory Research* 2020; 21:180.
451. Yang R, Li X, Liu H et al. Chest CT severity score: An imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:e2000047.
452. Li K, Wu J, Wu F et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative Radiology* 2020; 55:1-5.
453. Pan F, Ye T, Sun P et al. Time course of lung changes at Chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2021; 295:715-21.
454. Ding X, Xu J, Zhou J et al. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *European Journal of Radiology* 2020; 127:109009.
455. Bernheim A, Mei X, Huang M et al. Chest CT findings in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 295:685-91.
456. Ichikado K, Suga M, Muranka H et al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: Validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238:321-29.
457. Ichikado K, Suga M, Muller NL et al. Acute interstitial pneumonia. Comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1551-56.
458. Keith P, Day M, Perkins L et al. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care* 2020.
459. Keith P, Wells AH, Hodges J et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: A single center experience. *Crit Care* 2020; 24:518.
460. Busund R, Koukline V, Utrobin U et al. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434-39.
461. Morath C, Weigand MA, Zeier M et al. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:481.
462. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020.
463. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P et al. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 infection. *Crit Care Med* 2020.
464. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I et al. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care* 2020; 24:492.
465. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *medRxiv* 2020.
466. Wang J, Najizadeh N, Moore EE et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020.
467. Abou-Arab O, Huetten P, Debouvries F et al. Inhaled nitric oxide for critically ill Covid-19 patients: a prospective study. *Crit Care* 2020; 24:645.
468. Bagate F, Tuffet S, Masi P et al. Rescue therapy with inhaled nitric oxide and almitrine in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2020.
469. Caplan M, Goutay J, Bignon A et al. Almitrine infusion in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 induced acute respiratory distress syndrome: A single-center observational study. *Crit Care Med* 2020.
470. Payen D. Coronavirus disease 2019 acute respiratory failure: Almitrine drug resuscitation or resuscitating patients by almitrine? *Crit Care Med* 2020.
471. Henry MB, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care* 2020; 58:27-28.

472. Abrams D, Lorusso R, Vincent JL et al. ECMO during the COVID-19 pandemic: when is it unjustified. *Crit Care* 2020; 24:507.
473. Supady A, Taccone FS, Lepper PM et al. Survival after extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19 ARDS: results from an international multicenter registry. *Crit Care Med* 2021; 25:90.
474. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020.
475. Cypel M, Keshavjee S. When to consider lung transplantation for COVID-19. *Lancet Resp Med* 2021; 8:944-46.
476. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
477. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:273-93.
478. Jacobs JJ. Neutralizing antibodies mediate virus-immue pathology of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; 143:109884.
479. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I et al. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021.
480. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
481. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
482. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
483. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antibibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
484. Brouwer WP, Duran S, Kuijper M et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care* 2019; 23:317.
485. Villa G, Romagnoli S, De Rosa S et al. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study. *Crit Care* 2020; 24:605.
486. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflammation Regeneration* 2020; 40:19.
487. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Rolinski J. Could hemophagocytic lymphohistiocytosis be the core issue of severe COVID-19 cases? *BMC Medicine* 2020; 18:214.
488. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Medicine* 2017; 15:172.
489. Torjesen I. COVID-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ* 2021; 375:n2943.
490. Wolter N, Jassat W, Walaza S et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa. *medRxiv* 2021.
491. Dabrowska A, Szczepanski A, Botwina P et al. Efficacy of antiviral drugs against the omicron variant of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021.
492. Glocker MO, Opuni KF, Thiesen HJ. Compared with SARS-CoV2 wild type S pike protein, the SARS-CoV-2 omicron's receptor binding motif has adopted a more SARS-CoV1 and or bat/civet-like structure. *bioRxiv* 2021.
493. Ahmad Q, DePerrior SE, Dodani S et al. Role of inflammatory biomarkers in the prediction of ICU admission and mortality in patients with COVID-19. *Medical Research Archives* 2020; 8:1-10.
494. Marik PE, Stephenson E. The ability of procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. *J Crit Care* 2020; 60:135-39.
495. Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2012; 2:e000545.
496. Tan C, Huang Y, Shi F et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 2020; 92:856-62.

497. Howell AP, Parrett JL, Malcom DR. Impact of high-dose intravenous vitamin C for treatment of sepsis on point-of-care blood glucose readings. *J Diabetes Sci Technol* 2019.
498. Stephenson E, Hooper MH, Marik PE. Vitamin C and Point of Care glucose measurements: A retrospective, Observational study [Abstract]. *Chest* 2018; 154 (suppl.):255a.
499. Hekimian G, Kerneis M, Zeitouni M et al. COVID-19 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in Adult Intensive and cardiac Care Units. *Chest* 2020.
500. Ma KL, Liu ZH, Cao CF et al. COVID-19 myocarditis and severity factors: An adult cohort study. *medRxiv* 2020.
501. Brosnahan SB, Bhatt A, Berger JS et al. COVID-19 pneumonia hospitalizations followed by re-presentation for presumed thrombotic event. *Chest* 2020.
502. Giannis D, allen SL, Tsang J et al. Post-discharge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized COVID-19 patients: The CORE-19 registry. *Blood* 2021.
503. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and elevated D-Dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4:e59-e65.
504. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW et al. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *Eur J Epidemiol* 2017; 32:657-67.
505. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 protein in CD16+ monocytes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection. *bioRxiv* 2021.
506. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
507. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
508. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ* 2020.
509. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
510. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
511. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term covid-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
512. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
513. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
514. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
515. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
516. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
517. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
518. Bek LM, Berentschot JC, Huijts S et al. Symptoms persisting after hospitalization for COVID-19: 12 month interim results of the COFLOW study. *medRxiv* 2021.
519. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
520. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
521. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv* 2020.
522. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020.
523. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.

524. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
525. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
526. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
527. Dhooria S, Chaudhary S, Sehgal IS et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (COLDSTER). *Eur Respir J* 2021.
528. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
529. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
530. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol* 2014; 33:451-59.
531. Liu SL, Li YH, Shi GY et al. A novel inhibitory effect of naloxone on macrophage activation and atherosclerosis formation in mice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1871-79.
532. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
533. Cuesta-Llavona E, Gomez J, Albaiceta GM et al. Variant-genetic and transcript-expression analysis showed a role for the chemokine-receptor CCR5 in COVID-19 severity. *International Immunopharmacology* 2021; 98:107825.
534. Chen Y, Gu S, Chen Y et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut* 2021.
535. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
536. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
537. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF- κ B, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
538. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
539. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
540. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.
541. Luvanda M, Posch W, Vosper J et al. Dexamethasone promotes *Aspergillus fumigatus* growth in macrophages by triggering M2 repolarization via targeting PKM2. *J Fungi* 2021; 7:70.
542. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q et al. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. *Melatonin Res* 2020; 3:362-79.
543. Ma WH, Zhang XG, Guo LL et al. Androgen receptor inhibition alleviated inflammation in experimental autoimmune myocarditis by increasing autophagy in macrophages. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2021; 25:3762-71.
544. Becerra-Diaz M, Strickland AB, Keselman A et al. Androgen and androgen receptor as enhancers of M2 macrophage polarization in allergic lung inflammation. *J Immunol* 2018; 201:2923-33.
545. Ma W, Zhang J, Guo L et al. Suppressed androgen receptor expression promotes M2 macrophage reprogramming through the STAT3/SOCS3 pathway. *EXCLI Journal* 2019; 18:21-29.
546. Kurcicka L, Lauer SA, Laeyendecker O et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med* 2020; 173:262-67.
547. Cheng HY, Jian SW, Liu DP et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1156-63.

548. Zhao J, Yang Y, Huang H et al. Relationship between ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. medRxiv 2020.
549. Banerjee A, Pasea L, Harris S et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet* 2020; 395:1715-25.
550. Goren A, Vamo-Galvan S, Wambier CG et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain- A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmetic Dermatol* 2020.
551. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
552. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
553. von der Thusen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2020.
554. Sweeney TE, Liesenfeld O, Wacker J et al. Validation of inflammopathic, adaptive, and coagulopathic sepsis endotypes in Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020.
555. Tartof SY, Qian L, Hong V et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med* 2020.
556. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Resp Med* 2020.
557. Akbar AN, Gilroy DW. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science* 2020; 369.
558. Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020.
559. Li MY, Li L, Zhang Y et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty* 2020; 9:45.
560. Zhou Y, Fu B, Zheng X et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; 7:998-1002.
561. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181:1036-45.
562. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe* 2020.
563. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induces pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19:102537.
564. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factor for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
565. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Febratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020.
566. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. medRxiv 2020.
567. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-34.
568. Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of the immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis* 2020.
569. Zhang C, Wu Z, Li JW et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
570. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infection* 2020.
571. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020.
572. Tay MZ, Poh CM, Renia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews* 2020; 20:363-74.
573. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105-8.
574. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews* 2020.
575. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020.

576. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:120-128.
577. Torrealba JR, Fisher S, Kanne JP et al. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Human Pathology* 2018; 71:30-40.
578. Kanne JP, Little BP, Chung JH et al. Essentials for radiologists on COVID-19: an Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020.
579. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection [letter]. *Intensive Care Med* 2020.
580. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099-102.
581. Chiumello D, Cressoni M, Gattinoni L. Covid-19 does not lead to a "typical" Acute Respiratory Distress syndrome. *Lancet* 2020.
582. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; 24:154.
583. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31:776-84.
584. Patel AN, Desai SS, Grainger DW et al. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. *medRxiv* 2020.
585. Jeronimo CM, Farias ME, Almeida FF et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020.
586. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
587. Schurink B, Roos E, Radonic T et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 2020.
588. Buijsters B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML et al. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020.
589. Kim SY, Jin W, Sood A et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res* 2020; 181:104873.
590. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulphate and ACE2. *bioRxiv* 2020.
591. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ et al. Sulphated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery* 2020; 6:50.
592. Huang X, Han S, Liu X et al. Both UFH and NAH alleviate shedding of endothelial glycocalyx and coagulopathy in LPS-induced sepsis. *Exp Thera Med* 2020; 19:913-22.
593. Buijsters B, Yanginlar C, de Nooijer A et al. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
594. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors* 2011; 37:46-50.
595. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K et al. Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *Journal of Cellular Physiology* 1995; 163:393-99.
596. Han M, Pendem S, Teh SL et al. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:128-35.
597. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024:138-46.
598. Shodell M, Siegal FP. Corticosteroids depress INF-alpha-producing plasmacytoid dendritic cells in human blood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:446-48.
599. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Scientific Reports* 2014; 4:7176.
600. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nature Communications* 2018; 9:2229.
601. Salton F, Confalonieri P, Santus P et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
602. Braude AC, Rebuck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet* 1983;995-97.
603. Sajid MS, Iqbal Z, Muhammad G et al. Effects of ivermectin on the cellular and humoral immune responses of rabbits. *Life Sci* 2007; 80:1966-70.
604. Blakley BR, Rousseaux CG. Effect of ivermectin on the immune response in mice. *Am J Vet Res* 1991; 52:593-95.