

# MATH+<sup>®</sup>

TRATAMIENTO HOSPITALARIO COVID

## Una guía para el manejo del paciente hospitalizado con COVID-19

Febrero 2023

Actualizaciones:

- Cambios en la recomendación de fluvoxamina
- Cambios en la sección de corticoides
- Nota sobre anestesia y contraindicaciones

**FLCCC**<sup>®</sup>  
ALLIANCE

## NOTA:

Esta es la traducción al español del protocolo **MATH+ Tratamiento Hospitalario Covid** de la FLCCC. Los protocolos se actualizan con frecuencia dada la nueva información derivada de las últimas publicaciones de estudios científicos y la experiencia clínica de los médicos tratantes. La creación de traducciones de estos protocolos puede llevar tiempo, así que por favor asegúrese de consultar las versiones en inglés en [Treatment Protocols](#) para asegurarse de que está accediendo a la información más actualizada. Encontrará la fecha en que se actualizó el protocolo en la parte inferior del documento. Después de que se publique la versión en inglés días después encontrará la versión actualizada en español en [Traducciones de Nuestros Protocolos en Español](#), con la misma fecha al pie del documento.

Tenga en cuenta nuestro descargo de responsabilidad completo en: [www.flccc.net/disclaimer](http://www.flccc.net/disclaimer)

## Síguenos

Por nuestras redes sociales



Y regístrese para recibir actualizaciones (en inglés) por correo electrónico [www.flccc.net/contact](http://www.flccc.net/contact)

## Apoya a la FLCCC

La Alianza FLCCC es una organización sin fines de lucro 501c3. Estamos 100% financiados por donantes. Sus donaciones apoyan directamente los esfuerzos de investigación, educación, traducción, defensa y divulgación de la Alianza FLCCC. Por favor visita [FLCCC.net/donate](http://FLCCC.net/donate)

# Tabla de Contenido

<b>Descargo de responsabilidad .....</b>	<b>4</b>
<b>El uso "fuera de etiqueta" de los medicamentos .....</b>	<b>4</b>
<b>Descripción General de MATH+ y Conceptos clave .....</b>	<b>4</b>
<b>Pacientes ligeramente sintomáticos (en el piso / sala del hospital) .....</b>	<b>12</b>
Terapias de primera línea (en orden de prioridad) .....	12
Tratamientos de Segunda Línea y Opcionales .....	13
<b>Tratamiento para pacientes ingresados en UCI.....</b>	<b>17</b>
Tratamientos de primera línea .....	17
Componentes de tratamiento adicionales .....	18
Tratamientos de segunda línea .....	19
Tratamientos opcionales (y aquellos de beneficio incierto) .....	19
<b>Pacientes con neumonía organizada grave y potencialmente mortal por COVID-19 .....</b>	<b>22</b>
El "FULL MONTY" para la enfermedad pulmonar COVID GRAVE.....	23
<b>Tratamientos de Salvamento .....</b>	<b>24</b>
Tratamientos de salvamento de beneficio no comprobado / sin beneficio .....	25
<b>Supervisión.....</b>	<b>26</b>
Gestión posterior a la UCI.....	26
Gestión posterior al alta hospitalaria .....	27
<b>Referencias.....</b>	<b>28</b>

## Descargo de responsabilidad

La información en este documento es nuestro enfoque recomendado para COVID-19 para el paciente hospitalizado, basado en la mejor (y más reciente) literatura. Se proporciona como guía para los proveedores de atención médica 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 para COVID-19. Los pacientes siempre deben consultar con su proveedor antes de comenzar cualquier tratamiento médico. Como este es un tema muy dinámico, actualizaremos estas pautas a medida que surja nueva información. Asegúrese de estar utilizando la última versión de este protocolo.

## El uso "fuera de etiqueta" de los medicamentos

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. [1] De hecho, el 30 por ciento de todas las recetas son para usos no indicados en la etiqueta, escritas por médicos estadounidenses en ejercicio de su criterio médico

Muchos estados - incluidos Nebraska, Tennessee y Missouri - han reafirmado el derecho de los médicos a recetar y de los farmacéuticos a dispensar medicamentos "fuera de etiqueta" como la ivermectina y la hidroxicloroquina para el tratamiento de la COVID-19. Por ejemplo, el fiscal general de Nebraska, Doug Peterson, emitió una opinión legal en octubre de 2021 diciendo que no vio datos para justificar acciones legales contra los profesionales de la salud que prescriben ivermectina o hidroxicloroquina. [2] En mayo de 2022, Tennessee aprobó una orden permanente que permite dispensar ivermectina sin receta.

## Descripción General de MATH+ y Conceptos clave

A medida que la pandemia se ha desarrollado en los últimos dos años, más de seis millones de pacientes han muerto en todo el mundo. La mayoría de los países del mundo tienen recursos limitados para gestionar esta crisis humanitaria. Los médicos de FLCCC desarrollaron el **protocolo MATH+** para brindar orientación para el tratamiento de la fase pulmonar de esta devastadora enfermedad con el objetivo de reducir la mortalidad hospitalaria. Ahora nos estamos dando cuenta de que la negligencia implacable de retener deliberadamente tratamientos tempranos efectivos para el COVID y forzar el uso del tóxico remdesivir en pacientes hospitalizados puede haber matado innecesariamente hasta 800.000 estadounidenses. [3]

El principio central de MATH+ es el uso de agentes antiinflamatorios para amortiguar las "tormentas de citoquinas", junto con anticoagulación para limitar la coagulación microvascular y macrovascular, y oxígeno suplementario para ayudar a superar la hipoxia.

COVID es una enfermedad extraordinariamente compleja, pero tratable; muchos de sus misterios aún se están desvelando. Sin embargo, algunos conceptos son claves para su gestión.

Es de vital importancia reconocer que la infección por SARS-CoV-2, el virus que causa el COVID-19, progresa por etapas. Por lo tanto, los enfoques de tratamiento son muy específicos de la etapa (véanse las Figuras 2-3 y la Tabla 1). Es probable que la terapia antiviral sea efectiva solo

durante la fase de replicación viral. Se espera que la terapia antiinflamatoria sea eficaz durante la fase pulmonar y posiblemente la fase posterior al COVID-19.

Si bien no existe una "bala mágica" para el COVID-19, varios agentes terapéuticos se han mostrado muy prometedores para el tratamiento de esta enfermedad. Estos incluyen ivermectina, vitamina D, quercetina, melatonina, fluvoxamina, espirolactona, corticosteroides, curcumina (cúrcuma), *Nigella sativa* y terapia antiandrogénica. Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que muchos de estos agentes pueden actuar sinérgicamente en varias fases de la enfermedad. [4-6] En medio de una pandemia mundial, el uso de medicamentos reutilizados baratos, efectivos y seguros ha desempeñado y seguirá desempeñando un papel importante. Debemos centrarnos en la totalidad de la evidencia, y no solo en los ensayos controlados aleatorios (ECA) (consulte la Figura 1).

La ivermectina se ha convertido en un fármaco altamente eficaz para la profilaxis y el tratamiento del COVID-19. La ivermectina inhibe la replicación viral y tiene potentes propiedades antiinflamatorias. Los datos 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. [7-29] En las dosis recomendadas, la ivermectina es notablemente segura y eficaz contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, como se indica a continuación, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas graves.

COVID-19 es esencialmente un diagnóstico clínico respaldado por pruebas de laboratorio. Al inicio de los síntomas, una prueba de 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 (consulte la Figura 4). [30] Una prueba de PCR permanece positiva durante al menos dos semanas. 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). Sin embargo, debido a la sensibilidad imperfecta de la prueba de PCR, hasta el 20 % de los pacientes que progresan a la fase pulmonar serán PCR negativos (incluso en pruebas repetidas).

Es probable que los pacientes sintomáticos sean infecciosos durante una ventana estrecha que comienza 2 o 3 días antes del inicio de los síntomas y hasta 6 días después del inicio de los síntomas (consulte la Figura 3) [31]

Los pacientes con COVID-19 presentan una variedad de fenotipos, probablemente dependientes del tamaño del inóculo y la carga viral, la variante del virus, la heterogeneidad genética, mutaciones y polimorfismos, biotipos, tipo de sangre, sexo y estado de andrógenos, edad, raza, IMC (obesidad), estado inmunológico y estado nutricional y comorbilidades. [32-43] El fenotipo en la presentación determina el pronóstico y afecta el enfoque óptimo del tratamiento. Cabe señalar 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. [44]

La fase pulmonar se caracteriza por una desregulación inmunitaria prolongada, [35; 45-59] una lesión microvascular pulmonar (vasculopatía), [58-62] con activación de la coagulación y un estado procoagulante junto con las características de una neumonía organizada [63;64]. La

desregulación inmunitaria puede durar semanas o incluso meses. La terminación temprana y abrupta de los agentes antiinflamatorios probablemente resultará en una inflamación de rebote [65].

El daño endotelial y un desequilibrio de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, con activación aberrante de macrófagos, desempeña un papel central en la patogenia de la enfermedad grave por COVID-19. [59]

La fase pulmonar de COVID-19 es una enfermedad tratable; es inapropiado limitar la terapia a la “atención de apoyo” solamente. A medida que los pacientes avanzan por la cascada pulmonar, la enfermedad se vuelve más difícil de revertir. Las implicaciones de esto son dos:

- El tratamiento temprano de la fase pulmonar es **ESENCIAL** para un buen resultado.
- El tratamiento en la fase pulmonar tardía puede requerir un aumento de la dosis de corticosteroides, así como el uso de métodos de rescate (ejemplo, plasmaféresis). Sin embargo, los pacientes que se presentan en la fase pulmonar tardía pueden haber progresado a la fase fibroproliferativa pulmonar irreversible.

Los hallazgos radiográficos y patológicos de la enfermedad pulmonar por COVID-19 son característicos de una neumonía organizativa secundaria (y no de un **síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)**). [63; 66; 67] La fase pulmonar inicial no se parece, ni huele ni es un SDRA. [68-70] Los infiltrados en vidrio esmerilado son periféricos y parcheados, [66] y no se parecen a la consolidación del espacio aéreo dependiente (esponja/pulmón de bebé) que se observa con el "SDRA típico". [71] El índice de agua pulmonar extravascular (EVLWI) es normal o está ligeramente aumentado; esto, por definición, excluye el edema pulmonar no cardiogénico (SDRA). La distensibilidad pulmonar es normal (esto excluye SDRA). Los pacientes no responden a la **presión positiva al final de la espiración (PPFE)**. Tratar a los pacientes como si tuvieran SDRA es un enfoque extremadamente peligroso. La hipoxia se debe a una neumonía organizada con un desajuste grave entre la ventilación y la perfusión, probablemente debido al estrechamiento microvascular, la trombosis y la vasoplejía.

El SARS-CoV-2, en comparación con todos los demás virus respiratorios, regula al alza las citocinas y las quimiocinas y, al mismo tiempo, regula a la baja la expresión de interferón alfa (el principal mecanismo de defensa antiviral del huésped). [131,155] Las defensas antivirales innatas bajas y los mediadores proinflamatorios altos contribuyen a la lesión pulmonar continua y progresiva.

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, [72; 73] y requiere oximetría de pulso en pacientes sintomáticos manejados en casa.

Debe reconocerse que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) tiene propiedades no anticoagulantes que probablemente sean beneficiosas en pacientes con COVID-19; estos incluyen efectos antiinflamatorios e inhibición de histonas. [74] 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, [75; 76] así como la replicación viral [11; 77]. Lo más importante es que HBPM inhibe la heparanasa (HPSE). [78] HPSE destruye el glucocáliz endotelial aumentando la fuga endotelial, activando la coagulación y potenciando la endotelialitis. [78] Se ha informado que los niveles de HPSE aumentan en pacientes con infección grave por COVID-19. [79] 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).

La combinación de esteroides y ácido ascórbico (Vitamina C) es fundamental. Ambos tienen poderosas acciones antiinflamatorias sinérgicas. [80; 81] La vitamina C protege el endotelio del daño oxidativo. [82-85] Además, la vitamina C aumenta la expresión de interferón-alfa [86] mientras que los corticosteroides (solos) disminuyen la expresión de esta importante proteína. [87-90] Cabe señalar que cuando los corticosteroides se usan en la fase pulmonar (y no en la fase de replicación viral) no parecen aumentar la excreción viral ni disminuir la producción de anticuerpos de tipo específicos [91; 92] Es probable que la HBPM actúe de manera sinérgica con los corticosteroides y la vitamina C para proteger el endotelio y tratar la endotelialitis de la enfermedad grave por COVID-19.

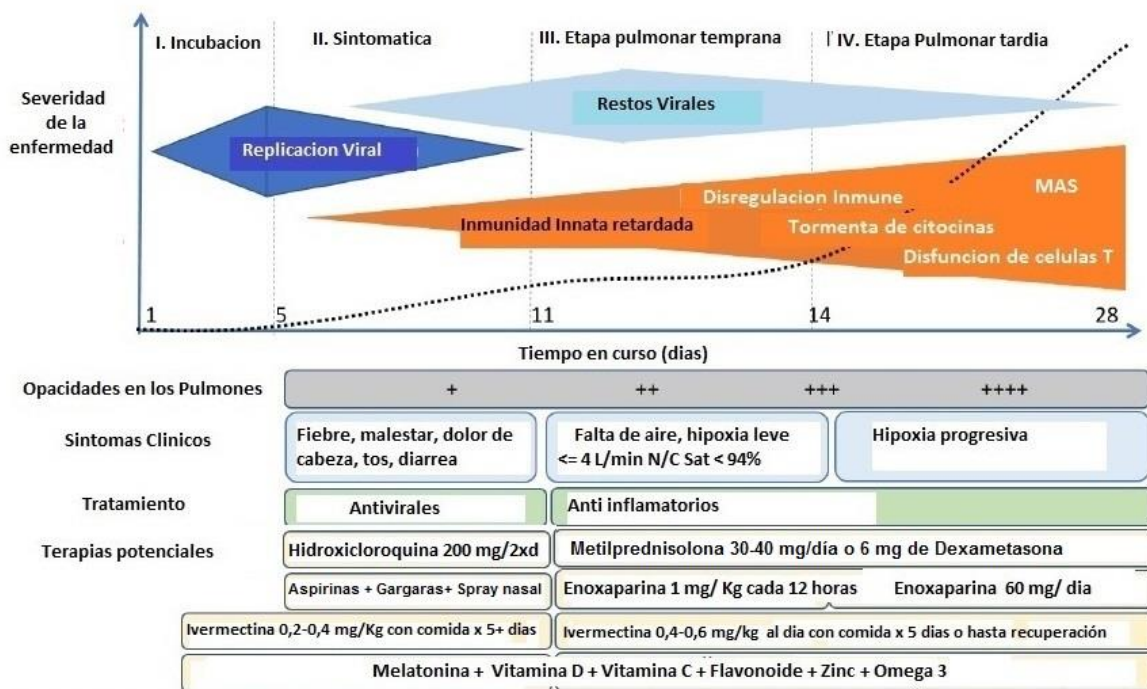
A pesar de los resultados particularmente importantes e impresionantes del estudio RECOVERY-Dexametasona, la metilprednisolona es el corticosteroide de elección para la fase pulmonar de COVID-19. Esto se basa en datos farmacocinéticos (mejor penetración pulmonar), [93] datos genómicos específicos para el SARS-CoV-2, [94] y un largo historial de uso exitoso en enfermedades pulmonares inflamatorias (ver Tabla 4).

**Figura 1. Evaluando la totalidad de la evidencia**



Fuente: FLCCC

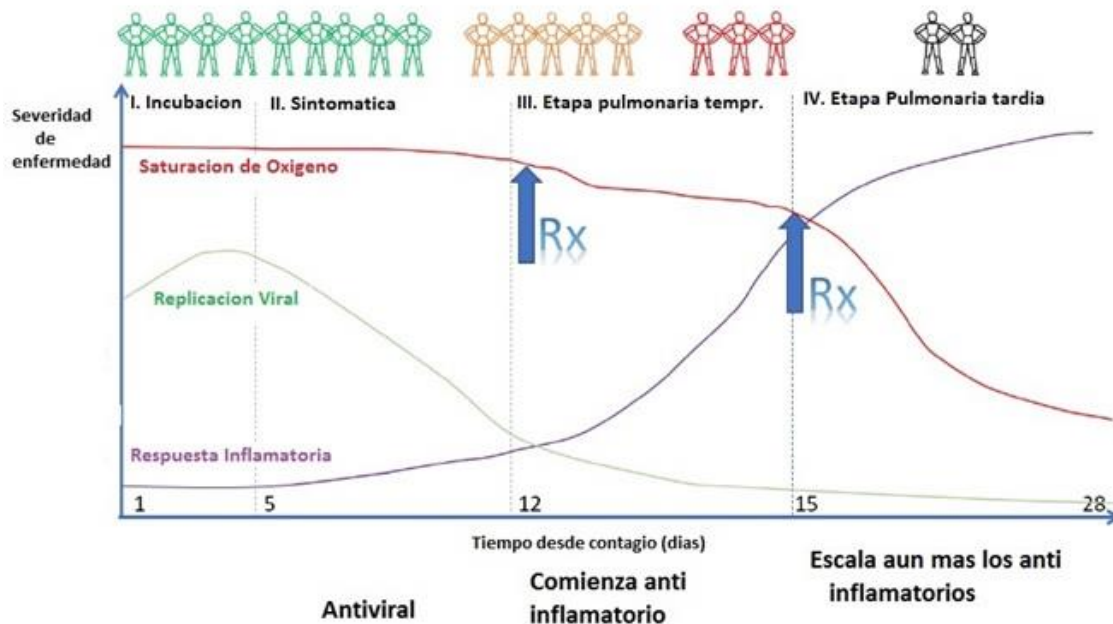
**Figura 2. El Curso de COVID-19 y El Enfoque General Del Tratamiento**



MAS = Síndrome de activación macrofágica

Fuente: FLCCC

**Figura 3. Tiempo de Iniciación de Terapia Anti-Inflamatoria**



Fuente: FLCCC

**Nota:** La replicación viral en las Figuras 2 y 3 es típica del virus Wuhan SARS-CoV-2 original (cepa Alfa). El curso temporal de Omicron BA.4, BA.5, BQ1 y BQ1.1 parece contraerse/acortarse en comparación con la cepa Wuhan (Alpha).

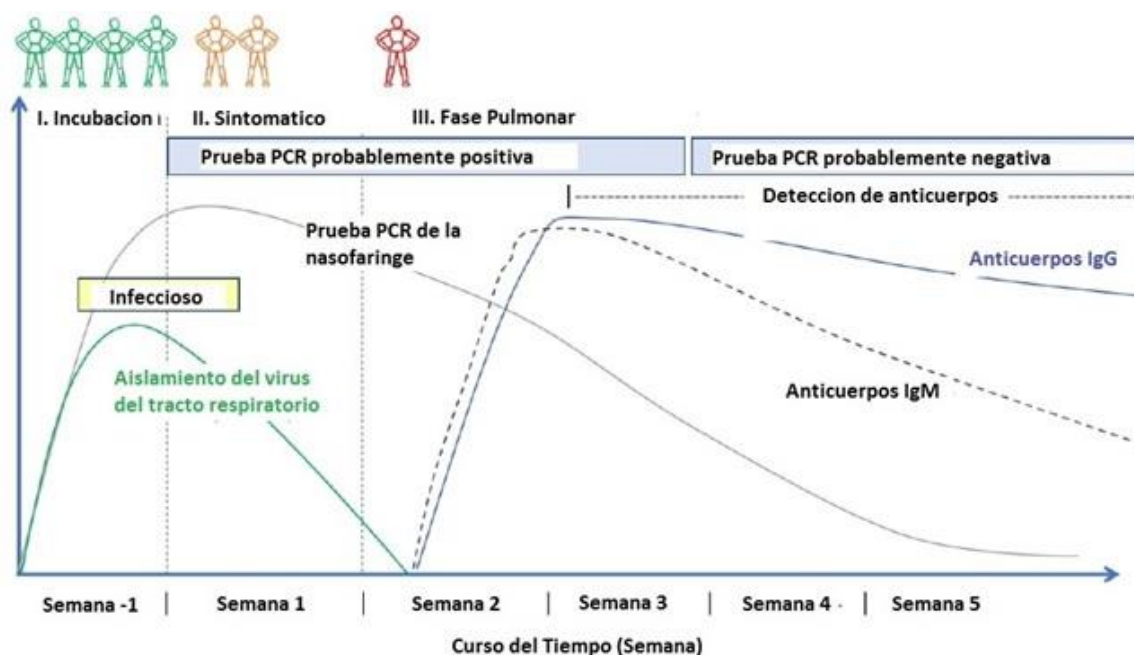


**ESTA ES UNA ENFERMEDAD QUE RESPONDE A LOS ESTEROIDES:**

**SIN EMBARGO, EL TIEMPO ES CRÍTICO**

**No muy temprano, No muy tarde**

**Figura 4. Evolución Temporal De Las Pruebas De Laboratorio Para COVID-19**



Fuente: FLCCC

**Tabla 1. Terapia farmacológica para COVID-19 por etapa de la enfermedad: qué ha funcionado y qué ha fallado**

Tratamiento	Pre- Exposición Post- Exposición Incubación	Fase Sintomática	Fase Inflamatoria y Pulmonar
Ivermectina	Beneficioso	Beneficioso	Beneficioso
Hidroxicloroquina	Beneficioso**	Beneficioso**	Tiende a Dañar?
Corticosteroides	n/a	Tiende a Dañar	Beneficioso
Terapia Anti-Andrógena	Beneficioso?	Beneficioso	Beneficioso
Heparina de bajo peso molecular	n/a	n/a	Beneficioso
Paxlovid/Molnupiravir	n/a	Sin Beneficio	n/a
Antic. Monoclonales	Sin Beneficio	Sin Beneficio	Daño
Lopinavir- Ritonavir	n/a	Sin Beneficio	Sin Beneficio
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

Fuente: FLCCC

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

## El uso de Corticoides en el paciente hospitalizado

El uso de corticoides en el paciente hospitalizado con COVID-19 ha sido controvertido desde un principio. [92;95] Si bien recomendamos el uso de metilprednisolona al comienzo de la pandemia,[96] otros sugirieron que se debían evitar los corticosteroides. [97;98] Posteriormente, se han publicado más de 100 ECA observacionales, de cohortes y muchos con hallazgos contradictorios.

Sin embargo, el histórico ensayo RECOVERY demostró que 6 mg de dexametasona intravenosa administrados diariamente durante un máximo de 10 días reducía la mortalidad de los pacientes con insuficiencia respiratoria (aquellos que requieren oxígeno suplementario o asistencia respiratoria). [99] Este régimen debe considerarse como el estándar de atención.

Si bien los estudios iniciales sugirieron que las dosis más altas de corticosteroides (metilprednisolona  $\geq 1$  mg/kg o dexametasona  $\geq 20$  mg al día) pueden ser beneficiosas, [100] esto no se ha confirmado en estudios más recientes. [101-110] Además, estudios adicionales han confirmado la falta de beneficio de los corticosteroides en pacientes que no requieren oxígeno

suplementario. [111] Sin embargo, se debe considerar la terapia en bolo de dosis altas (250 mg de metilprednisolona al día durante 3 días) en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o ante la presentación de enfermedad grave y avanzada.[112-116]

Además, el retraso en el inicio de los corticosteroides se asocia con un peor resultado que la terapia temprana (< 5 días de hospitalización). [117] Si bien inicialmente la superioridad de la metilprednisolona sobre la dexametasona fue respaldada por datos clínicos tempranos, farmacológicos y genómicos, [92-94;118-120] la superioridad de la metilprednisolona sobre la dexametasona en estudios más recientes de pacientes con neumonía organizada por COVID-19 no se ha demostrado definitivamente. [104]

### Tabla 2. Interacciones Farmacológicas con Ivermectina

Los pacientes que toman alguno de estos medicamentos deben hablar con sus médicos tratantes.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON IVERMECTINA			
SERIA (5) Use Alternativa	SUPERVISAR DE CERCA (50)		
Erdafitinib	Amiodarona	Glecaprevir / Pibrentasvir	Fenitoína
Lasmiditán	Atorvastatina	Indinavir	Ponatinib
Quinidina	Berotrastat	Istradefylline	Quercetina
Tepotinib	Bosutinib	Itraconazol	Ranolazina
Sotorasib	Claritromicina	Ivacaftor	Rifampicina
	Clotrimazol	Ketoconazol	Ritonavir
	Dronedarona	Lapatinib	Sarciclina
	Elagolix	levoketoconazol	Simvastatina
	Eliglustat	Lomitapida	Sirolimus
	Base de eritromicina	Lonafarnib	St John's Wort
	Etilsuccinato de eritromicina	Loratadina	Estiripentol
	Lactobionato de eritromicina	Lovastatina	Tacrolimus
	Estearato de eritromicina	Nefazodona	Tolvaptán
	Felodipino	Nicardipina	Trazodona
	Fosfenitoína	Nifedipina	Tucatinib
	Fostamatinib	Nilotinib	Verapamilo
		Fenobarbital	Warfarina

Fuente: [Medscape](#)

## Pacientes ligeramente sintomáticos (en el piso / sala del hospital)

### Terapias de primera línea (en orden de prioridad)

La ivermectina, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y los corticoides constituyen la base de la atención al paciente hospitalizado. Múltiples ECA han demostrado que estos fármacos reducen la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19.

- **Ivermectina** 0,4–0,6 mg/kg al día durante 5 días o hasta que desaparezcan los síntomas (ver Figura 4). Puede ser necesaria una dosis más alta cuando el tratamiento se retrasa y en pacientes con enfermedad más grave. [7-12; 15-18; 20; 29; 121-128]. La ivermectina conserva toda su eficacia contra las variantes de Omicron (hasta donde sabemos). La ivermectina se toma mejor con una comida o simplemente después de una comida para una mayor absorción. Cabe señalar que la ivermectina tiene potentes propiedades antiinflamatorias además de sus propiedades antivirales. [13;14;23;129] La ivermectina es un fármaco notablemente seguro con reacciones adversas mínimas (casi todas menores). [29] Sin embargo, las posibles interacciones farmacológicas deben revisarse antes de recetar ivermectina (consulte la Tabla 2). Tenga en cuenta que la ivermectina no debe administrarse con quercetina.
- **Dexametasona 6 mg IV al día o metilprednisolona 40 mg IV al día** hasta por 10 días. El papel de los corticosteroides inhalados (budesonida) no está claro y parece ser bastante limitado. Si bien la dexametasona/metilprednisolona son los corticosteroides de elección, en regiones/países donde estos medicamentos no están disponibles, se pueden utilizar dosis equivalentes de prednisolona, prednisona e hidrocortisona.
- **Enoxaparina 1 mg/kg** cada 12 horas (ver ajustes de dosis y monitoreo Xa a continuación). Los ensayos ATTACC, ACTIV-4a y REMAP-CAP demostraron una reducción significativa del criterio principal de valoración (compuesto de días de soporte de órganos y mortalidad hospitalaria) independientemente de los niveles de dímero-D. [130]
- **Zinc** 75–100 mg/ día [131].
- **Melatonina** 6 mg por la noche.[132-138]
- **Vitamina C** 500–1000 mg cada 6 horas.

### Una nota sobre la anestesia y la cirugía:

Informe a su equipo de anestesia si está usando los siguientes medicamentos y/o nutraceuticos, ya que pueden aumentar el riesgo de síndrome de serotonina, una afección potencialmente mortal, cuando se administran opioides:

- Azul de Metileno
- Curcumina
- Nigella Sativa
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

- **Quercetina** 250–500 mg dos veces al día (si está disponible). Tenga en cuenta que la ivermectina no debe administrarse con quercetina.

## Tratamientos de Segunda Línea y Opcionales

- **Nitazoxanida (NTZ)** 600 mg dos veces al día durante 7 días. [139] La NTZ se considera una alternativa a la ivermectina o parte de una combinación de múltiples fármacos que incluye la ivermectina. Cabe señalar que, si bien NTZ es relativamente barato en la mayor parte del mundo, es muy caro en los Estados Unidos.
- **Vitamina D3/Calcifediol.** Para pacientes hospitalizados con COVID-19, se sugiere el esquema de dosificación que figura en la Tabla 3. 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. [140] Esto puede explicar la falta de beneficio de la vitamina D3 en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. [141] 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. Administrado por vía oral, una sola dosis 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 la COVID-19 y en la sepsis.** [142-146] La dosis oral única de calcifediol se calcula en 0,014 mg/kg de peso corporal. 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. **No recomendamos el uso de calcitriol** [1,25(OH)<sub>2</sub>D], que 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. [147]
- **Aspirina/Ácido acetilsalicílico (AAS)** 325 mg al día, si no está contraindicado. La infección por COVID de moderada a grave da como resultado una activación plaquetaria profunda, lo que contribuye al estado protrombótico y aumenta la respuesta inflamatoria. [148-151]
- **Vitaminas del complejo B.**
- **N-acetilcisteína (NAC)** 600-1200 mg por vía oral dos veces al día. [152-156]
- **Fluvoxamina** 25- 50 mg dos veces al día. La fluoxetina 20-40 mg al día es una alternativa. [157-160] NOTA: Algunas personas a las que se les receta fluvoxamina experimentan ansiedad aguda que puede convertirse en manía; este efecto secundario grave puede ocurrir después de la primera dosis.[161] **Los pacientes a los que se les recetó este medicamento deben ser monitoreados cuidadosamente para evitar una escalada hacia un comportamiento suicida o violento.**
- **Terapia antiandrogénica** (tanto hombres como mujeres). Espironolactona 100 mg dos veces al día durante 10 días. Antiandrógeno de segunda línea: Dutasteride 2 mg el día 1, seguido de 1 mg durante 10 días. **EVITAR EN EL EMBARAZO.** [162-164]

- *Opcional: Famotidina* 40 mg dos veces al día (20-40 mg/día en insuficiencia renal). [165-171] La famotidina puede ser útil por su efecto protector sobre la mucosa gástrica, así como por sus propiedades antivirales y bloqueadoras de la histamina.
- *Opcional:* se debe considerar el agente anti-serotonina, **ciproheptadina**, 4–8 mg por vía oral cada 6 horas en pacientes con enfermedad más grave. [172;173] Los pacientes con COVID-19 tienen niveles circulantes elevados de serotonina, lo que probablemente sea el resultado de una mayor activación plaquetaria y una menor eliminación por la circulación pulmonar debido a una vasculopatía microcirculatoria extensa. [172;174-176] El aumento de la serotonina circulante se relaciona con la vasoconstricción pulmonar, renal y cerebral y puede explicar en parte el desajuste V/Q y la reducción del flujo sanguíneo renal observado en pacientes con infección grave por COVID-19. [177-180] Además, la serotonina en sí misma mejora la agregación plaquetaria, creando un ciclo inmunotrombótico de propagación. [181] Además, el bloqueo del receptor de serotonina puede reducir la progresión a fibrosis pulmonar. [182]
- *Opcional: Vascepa* (Ethyl eicosapentaenoic acid) 4 gr diarios o **Lovaza** (EPA/DHA) 4 gr diarios; alternativa **DHA/EPA** 4 gr al día. [183] Los comprimidos de Vascepa y Lovaza **deben tragarse** y no pueden triturarse, disolverse ni masticarse.
- *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 citoquinas. [184] Se ha demostrado que estos medicamentos reducen el uso de ventilación mecánica y el riesgo de muerte. [185;186] En estos estudios, se usaron dosis bajas de corticosteroides. El papel de los inhibidores de JAK con la dosis 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.
- *No recomendado: Remdesivir.* El ensayo SOLIDARITY no demostró ningún beneficio en la mortalidad de este agente en toda la cohorte de tratamiento ni en ningún subgrupo. [187] El estudio VA no mostró beneficios de mortalidad con remdesivir y si una estancia hospitalaria más prolongada. [188] Más recientemente, el ensayo DisCoVeRy reportó resultados no beneficiosos del remdesivir. [189] 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 6).
- *No recomendado: Colchicina.* El reclutamiento para el brazo de colchicina del ensayo RECOVERY se cerró porque no se observó ningún beneficio en la mortalidad (mortalidad 20 % colchicina, 19 % tratamiento estándar). Además, existen interacciones farmacológicas potencialmente graves con el uso de colchicina e inhibidores de la CYP 3A4 y de la glicoproteína p (ivermectina, antibióticos macrólidos, ciclosporina, etc.), así como con el uso de estatinas. [190]

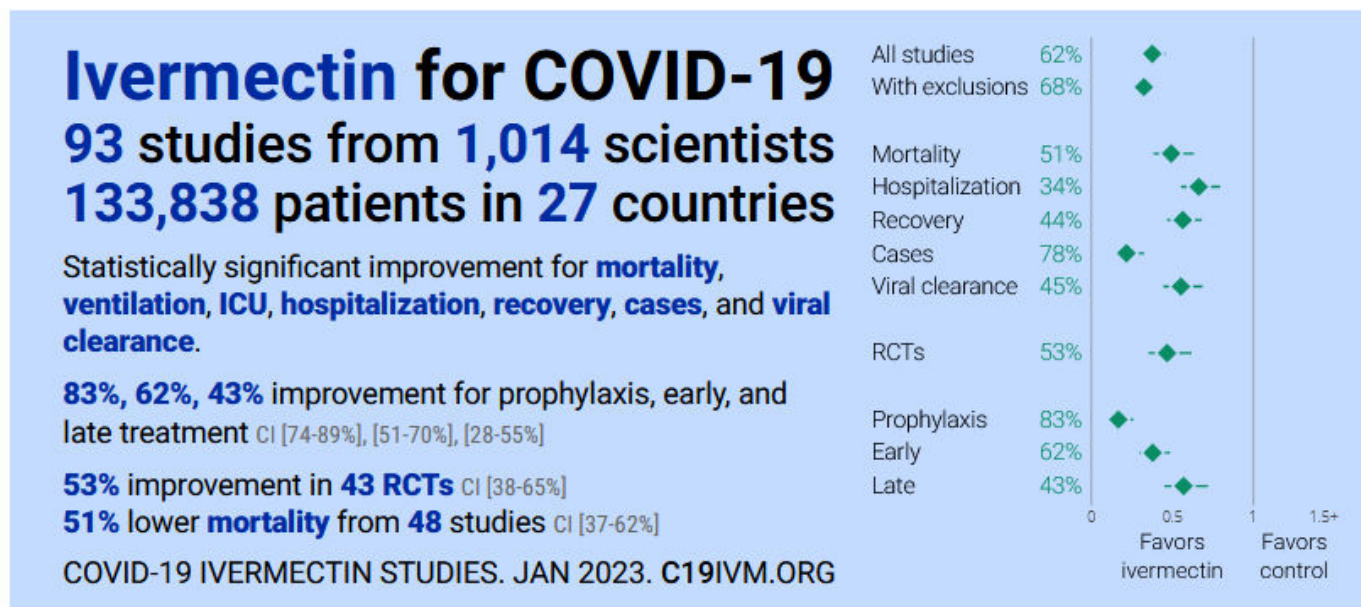
NOTA: Transfiera a los pacientes a la UCI lo antes posible si los síntomas respiratorios empeoran, aumentan los requisitos de oxígeno o surge desaturación arterial.

**Tabla 3. Un Régimen de Calcifediol\* (una dosis simple) Para Elevar Rápidamente la 25(OH)D Sérica por encima de 50 ng/mL**

<b>Peso (Libras)</b>	<b>Peso (Kgs)</b>	<b>Calcifediol (mg)</b>	<b>Equivalente en UI</b>	<b>Si el Calcifediol no está disponible, un bolo de vitamin D3</b>
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

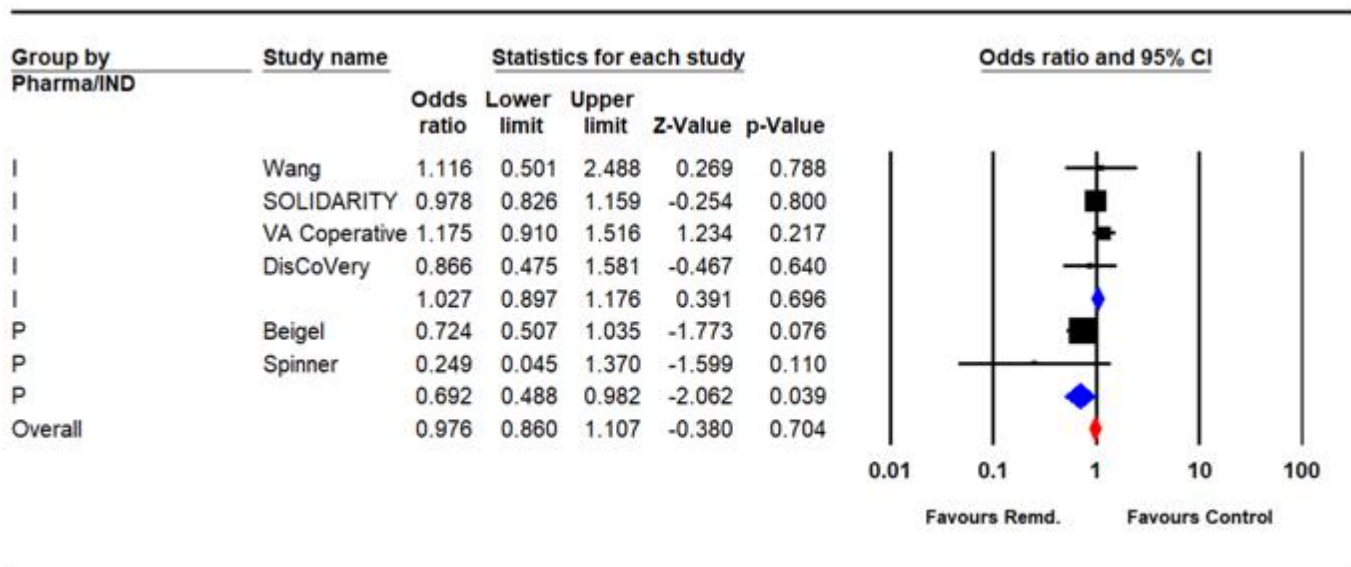
Fuente: Con permiso de SJ Wimalawansa

Figura 5. Ivermectina para COVID-19: meta-análisis en tiempo real de 88 estudios



Fuente: [c19ivermectin.com](http://c19ivermectin.com)

Figura 6. Meta- Análisis de los ECA de Remdesivir agrupados por estudios independientes (I) y los realizados por la Farmacéutica Gilead™ (P)



Meta Analysis

(P) Estudios publicados por Gilead™



# Tratamiento para pacientes ingresados en UCI

## Tratamientos de primera línea

- **Dexametasona 6 mg / Metilprednisolona 40 mg al día.**
- **Ácido ascórbico (Vitamina C)** 50 mg/kg (o 3.000 mg) intravenoso cada 6 horas durante al menos 7 días y/o hasta que sea trasladado fuera de la UCI. [80;81;85;191-201]. Se deben considerar dosis altas 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 intravenoso cada 6 horas por un total de 7-10 días de tratamiento. [202] Las dosis altas de vitamina C parecen seguras en pacientes con insuficiencia renal aguda y enfermedad renal en etapa terminal. En pacientes con insuficiencia renal crónica puede ser adecuada una dosis de 12,5 g cada 12 horas. [203] En el estudio de Lankadeva et al, dosis altas de vitamina C aumentaron el flujo sanguíneo cortical renal y la pO<sub>2</sub> cortical renal; no se detectaron cristales de oxalato. [202] Tenga cuidado con las pruebas de glucosa en el punto de atención (POC). La absorción oral está limitada por las proteínas de transporte saturables y es difícil alcanzar niveles adecuados con la administración oral. Sin embargo, si la vitamina C intravenosa no estuviera disponible, sería aceptable administrar vitamina C vía oral a una dosis de 1 gr cada 4 a 6 horas.
- **Anticoagulación:** los ensayos ATTACC, ACTIV-4a y REMAP-CAP demostraron un aumento marginal de la mortalidad en pacientes de UCI tratados con anticoagulación total (35,3 % frente a 32,6 %). [130] Los pacientes críticos con COVID-19 con frecuencia tienen una función renal alterada y es probable que, en ausencia de monitoreo Xa, los pacientes estuvieran sobre-anticoagulados. Sin embargo, se debe continuar con la anticoagulación completa en los pacientes de piso en transición a la UCI que tienen una función renal normal. En todos los demás pacientes, sugeriríamos una dosis intermedia de enoxaparina, es decir, 60 mg/día (tromboprofilaxis mejorada) o 0,5 mg/kg cada 12 horas. [204] 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. [236] Por lo tanto, recomendamos monitorear la actividad anti-Xa buscando 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 la deficiencia de vitamina C se asocia clásicamente con hemorragia vascular. [85;193] Esto es relevante para la COVID-19, ya que los niveles de vitamina C son indetectables en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos y esto puede explicar en parte los mayores riesgos de la anticoagulación en pacientes de la UCI (no tratados con vitamina C). [205-207] No se recomienda el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NOAC/DOAC). [208]

*Nota: una SaO<sub>2</sub> descendente y la necesidad de oxígeno suplementario deberían ser un desencadenante para iniciar un tratamiento antiinflamatorio.*

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

## Componentes de tratamiento adicionales

- **Altamente recomendado: Ivermectina** 0,6 mg/kg día por vía oral durante 5 días o hasta recuperarse [7-20; 22-29; 209]. Tenga en cuenta que la ivermectina tiene potentes efectos antivirales y antiinflamatorios. Como se señaló anteriormente, los resultados clínicos son superiores con la dosificación de varios días en comparación con la dosis de un solo día.
- **Nitazoxanida (NTZ)** 600 mg dos veces al día durante 7 días. [139] La NTZ debe considerarse como una alternativa a la ivermectina o como parte de una combinación de múltiples fármacos que incluya la ivermectina. Cabe señalar que, si bien NTZ es relativamente barato en la mayor parte del mundo, es muy caro en los EE. UU.
- **Melatonina** 10 mg por la noche. [133-135].
- **Tiamina** 200 mg intravenosa cada 12 horas durante 3 a 5 días, luego 200 mg al día [210-215] La tiamina puede desempeñar un papel en la amortiguación de la tormenta de citoquinas. [211;216]
- **Aspirina/ácido acetilsalicílico (AAS)** 325 mg al día. La infección por COVID da como resultado una activación plaquetaria profunda que contribuye al estado protrombótico grave y aumenta la respuesta inflamatoria. [148-151] Como el riesgo de sangrado significativo aumenta en pacientes que reciben AAS y heparina, el AAS no debe usarse en pacientes con alto riesgo de sangrado. Además (como se indica a continuación), los pacientes deben recibir famotidina al mismo tiempo.
- El agente anti-serotonina, **ciproheptadina**. La activación plaquetaria da como resultado la liberación de serotonina, lo que puede contribuir a la disfunción inmunitaria y vascular asociada con el COVID-19. [215-219] Por lo tanto, se debe considerar el bloqueador de los receptores de serotonina, ciproheptadina, 4 a 8 mg por vía oral cada 6 horas.
- **Terapia antiandrogénica** (tanto hombres como mujeres). Espironolactona 100 mg dos veces al día durante 10 días. Segunda línea: Dutasteride 2 mg el día 1, seguido de 1 mg durante 10 días. Finasteride 10 mg es una alternativa (la dutasteride no se puede triturar). [217;218] **EVITAR DURANTE EL EMBARAZO.** [162;163] La bicalutamida de 150 mg diarios también es una opción.
- **Fluvoxamina** 25-50 mg dos veces al día. La fluoxetina 20-40 mg al día es una alternativa.

## Tratamientos de segunda línea

- **Vitaminas del complejo B.**
- **Calcifediol** [vitamina D 25-hidroxilada; 25(OH)D]. Dosificación como se sugiere en la Tabla 3.
- **Vascepa** (ácido eicosapentaenoico de etilo) 4 gr al día o **Lovaza** (EPA/DHA) 4 gr al día; alternativa **DHA/EPA** 4 gr al día. Los comprimidos de Vascepa y Lovaza deben tragarse y no pueden triturarse, disolverse ni masticarse.
- **Magnesio** 2 gr intravenosa inmediatamente. Mantenga el magnesio entre 2,0 y 2,2 mmol/l. [205] Prevenga la hipomagnesemia (que aumenta la tormenta de citocinas y prolonga el Qtc). [220-222]

## Tratamientos opcionales (y aquellos de beneficio incierto)

- *Opcional:* **Famotidina** 40 mg dos veces al día (20-40 mg/día en insuficiencia renal). [165-171]
- *Opcional:* **inhibidores de JAK** ruxolitinib o baricitinib.
- *Opcional:* **Atorvastatina** 40-80 mg/día (reduzca la dosis a 40 mg si se toma con ivermectina debido a una posible interacción farmacológica. Los datos preliminares sugieren que la atorvastatina puede mejorar el resultado en pacientes con COVID-19. [238-242] **Debido a numerosas interacciones farmacológicas, se debe evitar la simvastatina**
- *Beneficio poco claro.* **Losartán** 50-100 mg/día (reducir a 25-50 mg en caso de insuficiencia renal) o telmisartán 40-80 mg dos veces al día (reducir a 40 mg/día o dos veces al día en caso de insuficiencia renal). [223-225]
- *Beneficio poco claro.* **Maraviroc** 300 mg dos veces al día durante 10 días. Maraviroc es un antagonista de CCR5. [226] CCR5 es una quimiocina que activa macrófagos/monocitos y cuyos niveles circulantes aumentan significativamente en COVID-19. [227;228] El bloqueo del receptor CCR5 (CCR5R) repolariza los macrófagos/monocitos y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias.
- *No recomendado:* **Remdesivir**. Este medicamento no tiene ningún beneficio en esta etapa de la enfermedad.
- *No recomendado.* **Suero convaleciente** [229-234] **ni anticuerpos monoclonales**. [235] Sin embargo, los anticuerpos monoclonales/sueros de convalecientes pueden tener una función en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. [236] El papel de bebtetovimab requiere una evaluación adicional. [237]
- *No recomendado.* **Colchicina** (ver arriba).
- *No recomendado.* **tocilizumab**. Cinco ECA ahora han fallado en demostrar un beneficio clínico de tocilizumab. [238-242] Teniendo en cuenta el efecto de los inhibidores de la

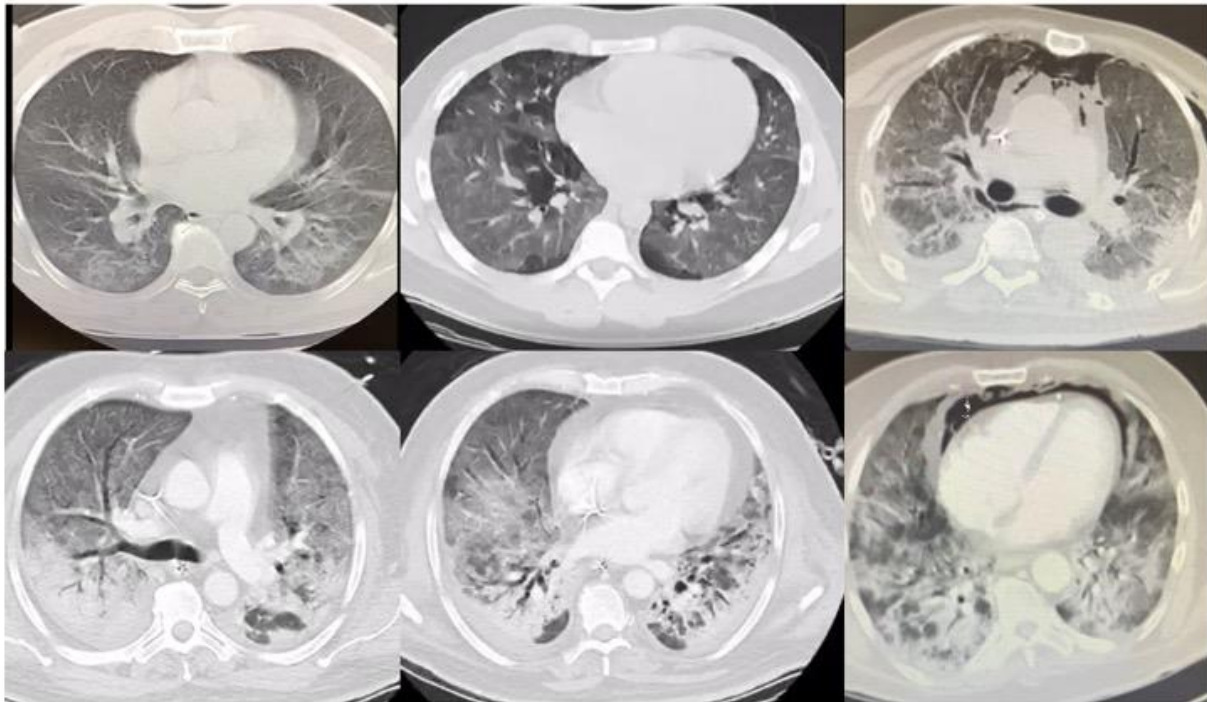
IL-6 en el perfil de los mediadores inflamatorios desregulados, este hallazgo no es sorprendente. [243] El tocilizumab puede ser beneficioso en pacientes que reciben una dosis inadecuada de corticosteroides. [244] En pacientes que reciben una dosis terapéutica adecuada de corticosteroides, la función de este fármaco parece limitada.

- Se agregan **antibióticos de amplio espectro** si se sospecha una complicación de la neumonía bacteriana según los niveles de procalcitonina y el cultivo respiratorio (sin broncoscopia). Debido a la paradoja de la hiperinflamación y la supresión inmunitaria (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. [245-247] Los pacientes con fiebre que no se resuelve, aumento del recuento de glóbulos blancos e infiltrados pulmonares progresivos deben someterse a pruebas de detección de **aspergilosis pulmonar asociada al COVID-19 (CAPA)**. [248] La terapia de primera línea recomendada para CAPA es voriconazol o isavuconazol (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 por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP); por lo tanto, no se requiere profilaxis de PJP.
- **Mantener EUVOLEMIA** (esto no es 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 tener depleción de volumen. Puede estar justificada una rehidratación cuidadosa con bolos de 500 ml de Lactate Ringer, idealmente guiada por un control hemodinámico no invasivo. Deben evitarse los diuréticos a menos que el paciente tenga una sobrecarga de volumen intravascular evidente. **Evita la hipovolemia.**
- **Norepinefrina** precoz para la hipotensión. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, a pesar de la tormenta de citoquinas, el shock vasodilatador es claramente poco común en COVID-19 no complicado (cuando no se complica con sepsis bacteriana). Esto parece deberse al hecho de que el TNF- $\alpha$ , que es "necesario" para el shock vasodilatador, está mínimamente elevado.
- **Escalada de soporte respiratorio (pasos); Trate de evitar la intubación si es posible.** La intubación está indicada en pacientes en los que ha fallado la ventilación no invasiva y en aquellos pacientes con un 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) Aceptar “hipoxemia permisiva” (mantener Saturación de O<sub>2</sub> > 84%); seguir el lactato venoso y las saturaciones de O<sub>2</sub> venoso central (ScvO<sub>2</sub>) en pacientes con saturaciones de O<sub>2</sub> arteriales bajas
  - b) CN (cánula nasal) 1–6 L/min
  - c) Cánula nasal de alto flujo (CNAF) hasta 60–80 L/min [235]
  - d) Prueba de Flolan inhalado (epoprostenol)
  - e) Intento de pronación (cooperación de reposicionamiento-pronación) [236-239]

- f) Intubación... por experto intubador; Secuencia rápida. sin embolsado; EPI completo. Deben evitarse las intubaciones de choque/emergencia.
- g) Volumen de ventilación protectora; La presión de conducción más baja y la y la presión de Final de Espiración Positiva (PPFE) más baja posible. Mantener presiones de conducción < 15 cm H<sub>2</sub>O.
- h) Sedación moderada para evitar la autoextubación
- i) Prueba de Flolan inhalado (epoprostenol)
- j) Posicionamiento prono

Existe una preocupación generalizada de que el uso de CNAF podría aumentar el riesgo de transmisión viral. Sin embargo, no hay evidencia que respalde este temor. [254; 255] La CNAF es una mejor opción para el paciente y el sistema de atención médica que la intubación y la ventilación mecánica. Se prefiere CNAF a la oxigenoterapia convencional. [249] La CPAP/BiPAP intermitente se puede utilizar en pacientes seleccionados, especialmente aquellos con exacerbación de la EPOC o insuficiencia cardíaca.

**Figura 7. Progresión "típica" de los hallazgos de la TC de tórax**



Fuente: FLCCC

## Pacientes con neumonía organizada grave y potencialmente mortal por COVID-19

La primera tarea del clínico es determinar la reversibilidad de la enfermedad pulmonar. Esta es una evaluación crítica. El tratamiento antiinflamatorio agresivo es inútil en pacientes con enfermedad pulmonar fibrótica avanzada. El caballo ya ha salido disparado y permitir que el paciente tenga una “muerte en paz” 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 el inicio de los síntomas. El tratamiento agresivo temprano es crítico para prevenir la progresión de la enfermedad. Con cada día la enfermedad se vuelve más difícil de revertir. El enfoque "tradicional" de atención de apoyo por sí solo es simplemente inaceptable.
- b) El nivel de biomarcadores inflamatorios, particularmente la proteína C-reactiva (PCR). En general, la PCR rastrea el nivel de inflamación pulmonar. [256] Una PCR alta es indicativa de un estado hiperinflamatorio y de una inflamación pulmonar potencialmente reversible.
- c) Es probable que la edad avanzada sea un factor moderador que haga menos reversible la enfermedad pulmonar.
- d) Una 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. [63] La extensión de la afectación pulmonar se puede determinar de forma cualitativa o, preferiblemente, cuantitativa (consulte la Figura 7). [256-263] La puntuación de Ichikado CT es una puntuación cuantitativa útil para evaluar el grado de compromiso pulmonar con COVID-19. [264;265] Los cambios en la TC siguen un patrón progresivo estereotípico:
  - 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 generalizada progresiva
    - I. Endurecimiento caótico (GGO con engrosamiento septal interlobular e intralobular)
    - II. Consolidación del espacio aéreo (broncogramas aéreos)
    - III. Consolidación densa del espacio aéreo
    - IV. Consolidación coalescente
    - V. Dilatación de vasos pulmonares segmentarios / subsegmentarios
    - VI. Engrosamiento de la pared bronquial
    - VII. Opacidades lineales
    - VIII. Bronquiectasias por tracción

- IX. Cavitación
- X. 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 [256] 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”

### El “FULL MONTY” para la enfermedad pulmonar COVID GRAVE

- I. **Metilprednisolona** 250 mg durante al menos 3 días y luego reducir progresivamente según el estado clínico y la proteína C-reactiva PCR.
- 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. **Tiamina** 200 mg cada 12 horas
- X. **NAC** 1200 mg via oral dos veces al día. [154]
- XI. **Finasterida** 10 mg al día o dutasterida 2 mg el día 1 y luego 1 mg al día o bicalutamida 150 mg al día
- XII. **Ácidos grasos Omega-3** 4 gr/ día
- XIII. **Famotidina** 40 mg dos veces al día
- XIV. **Calcifediol** (0,014 mg/kg) como dosis única (ver Tabla 3)
- XV. Considere el **intercambio de plasma** al ingresar en la UCI.

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. En medio de una pandemia provocada por un virus que provoca una enfermedad pulmonar devastadora, no hay lugar para la “**medicina de la torre de marfil**”.

## Tratamientos de Salvamento

- **Corticosteroides** en bolo de dosis alta; 250- 500 mg/día de metilprednisolona por tres días, luego reduzca progresivamente. [112;113]
- **Intercambio de plasma** [266-274]. 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 3)
- **Vitamina C**, se debe considerar una **megadosis** de en pacientes gravemente enfermos y como terapia de salvamento: 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 intravenoso cada 6 horas para un total de 7-10 días de tratamiento. [202;203]
- En pacientes con una gran espacio muerto de ventilación (es decir, una PaCO<sub>2</sub> alta a pesar de una ventilación por minuto adecuada) considere utilizar **una media dosis de rTPA** (activador tisular del plasminógeno t-PA recombinante) 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. [273;274]
- 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. [275-278]
- **ECMO** [279-281] 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 fibro-proliferativa 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. [282]

- **Trasplante de pulmón.** [283]

## **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. [229-231;233;234]. Eli Lilly suspendió el ensayo clínico ACTIV-33 porque su anticuerpo monoclonal no demostró un beneficio clínico en pacientes hospitalizados. [284] 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 [211]. 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 [285] . 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. [286]
- En pacientes con fibrosis progresiva, se debe considerar la combinación **de terapia antifibrótica con corticosteroides** [287-290]. 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 Venovenosa Continua / Hemodiálisis (CVVH / D)** con filtros absorbentes / filtrantes de citocinas [291;292]. Esta estrategia de tratamiento parece tener un papel extremadamente limitado.

## Supervisión

- Al ingreso: Procalcitonina (PCT), CRP, BNP, Troponinas, Ferritina, Ratio Neutrófilos-Linfocitos, Dímero-D y Magnesio. La CRP (proteína C- reactiva) y el dímero-D son marcadores de pronóstico importantes [293]. Un PCT es esencial para descartar una neumonía bacteriana coexistente. [294]
- 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) [264;295]. Monitoree con radiografía de tórax (CXR), tomografía computarizada (si está indicada) y ecografía de tórax según esté clínicamente indicado.
- Diariamente: CRP, ferritina, Dímero-D 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 de manera temprana están estrechamente relacionados con el grado de afectación pulmonar y la puntuación de la TC. [296]
- 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. [297;298]
- ECHO según esté clínicamente indicado; Los pacientes pueden desarrollar una miocardiopatía "séptica" grave y / o miocarditis por COVID-19. [299;300]

## 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 (Proteína C-reactiva) 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

## Gestión posterior al alta hospitalaria

Los pacientes tienen un mayor riesgo de episodios tromboembólicos tras el alta [301; 302]. Se debe considerar la trombo-profilaxis prolongada (Con un anticoagulante oral directo ACOD) en pacientes de alto riesgo. Los factores de riesgo incluyen [303]:

- i. Dímero-D aumentado (> 3 veces el Límite superior normal (LSN))
- ii. CRP (Proteína C-Reactiva) aumentada (> 2 veces el LSN) [304]
- iii. Edad > 60
- iv. Inmovilización prolongada
  - a. 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).
  - b. 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.
  - c. Nigella sativa y Kefir.
  - d. Se debe realizar un seguimiento / monitorización de los pacientes para detectar el desarrollo del síndrome post-COVID / prolongado.

## Referencias

1. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:982-990.
2. Peterson DJ. 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](https://ago.nebraska.gov/sites/ago.nebraska.gov/files/docs/opinions/21-017_0.pdf) [ 2021 [cited 2022 Jan. 14];
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. Fatima S, Zaidi SS, Alsharidah AS, Alijaser FS, Banu N. 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.
5. Arslan B, Ergun NU, Topuz S, Semerci SY, Suner N. Synergistic effect of quercetin and vitamin C against COVID-19: Is a possible guard for front liners? *ssrn* 2020.
6. Ahmed AK, Albalawi YS, Shora HA, Abelseed HK, Al-Kattan AN. 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.
7. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020.
8. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* 2020; 34:3023-3026.
9. 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.
10. Yang SN, Atkinson SC, Wang C, Lee A. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antiviral Res* 2020; 177:104760.
11. Dayer MR. Coronavirus (2019-nCoV) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs, bioinformatic study. *Preprints* 2020.
12. 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.
13. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008; 57:524-529.
14. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N 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; 23:449-455.
15. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Ivermectin in COvid Ninteen) study: Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Chest* 2020.
16. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM. Effectiveness of Ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020.
17. Khan MS, Khan MS, Debnath Cr, Nath PN, Mahtab MA. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Archivos de Bronconeumologia* 2020.

18. Hashim HA, Maulood MF, rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Bagdad, Iraq. medRxiv 2020.
19. Murshed MR, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, Robin RF. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of Ivermectin and Doxycycline. Bangladesh Coll Phys Surg 2020; 38:10-15.
20. Chamie J. Real-World evidence: The case of Peru, casualty between Ivermectin and COVID-19 infection fatality rate. ResearchGate 2020.
21. Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. medRxiv 2020.
22. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a broad-spectrum host directed anti-viral: The real deal. Cells 2020; 9:2100.
23. 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.
24. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2020; 19:23.
25. Peralta EG, Fimia-Duarte R, Cardenas JW, Dominguez DV, Segura RB. 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.
26. Al-Jassim KB, Jawad AA, Al-Masoudi EA, Majeed SK. 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.
27. Mudatsir M, Yufika A, Nainu F, Frediansyah A, Megawati D. Antiviral activity of ivermectin against SARS-CoV-2: an old-fashioned dog with a new trick- Literature review. Sci Pharm 2020; 88:36.
28. Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of Ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. medRxiv 2020.
29. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, schauber J. Over 25 years of clinical experience with Ivermectin: An overview of safety for an increasing number of indications. J Drugs Dermatol 2016; 15:325-332.
30. Kurcicka L, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Ann Intern Med 2020; 173:262-267.
31. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Huang WT, Lin HH. 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; 180:1156-1163.
32. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D. Relationship between ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. medRxiv 2020.
33. Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. Lancet 2020; 395:1715-1725.
34. Goren A, Vamo-Galvan S, Wambier CG, McCoy J. 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.
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395:497-506.

36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
37. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
38. von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2020.
39. Sweeney TE, Liesenfeld O, Wacker J, He YD, Rawling D, Rimmel M. Validation of inflammopathic, adaptive, and coagulopathic sepsis endotypes in Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020.
40. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med* 2020.
41. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Resp Med* 2020.
42. Akbar AN, Gilroy DW. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science* 2020; 369.
43. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Chen J, Korol C. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020.
44. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty* 2020; 9:45.
45. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; 7:998-1002.
46. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181:1036-1045.
47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe* 2020.
48. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induces pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19:102537.
49. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factor for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
50. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Febratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020.
51. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *medRxiv* 2020.
52. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-1034.
53. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S. Dysregulation of the immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis* 2020.
54. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. 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.
55. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infection* 2020.

56. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020.
57. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews* 2020; 20:363-374.
58. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105-1108.
59. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R 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.
60. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews* 2020.
61. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Habrecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020.
62. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T. Pulmonary vascular endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:120-128.
63. 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 Res* 2020; 7:e000724.
64. Torrealba JR, Fisher S, Kanne JP, Butt YM, Glazer C, Kershaw C. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Human Pathology* 2018; 71:30-40.
65. Jeronimo CM, Farias ME, Almeida FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020.
66. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM. Essentials for radiologists on COVID-19: an Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020.
67. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection [letter]. *Intensive Care Med* 2020.
68. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099-1102.
69. Chiumello D, Cressoni M, Gattinoni L. Covid-19 does not lead to a "typical" Acute Respiratory Distress syndrome. *Lancet* 2020.
70. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; 24:154.
71. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31(6):776-784.
72. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
73. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CS. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 2020.

74. Buijssers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020.
75. Kim SY, Jin W, Sood A, Montgomery DW, Grant OC, Fuster MM. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res* 2020; 181:104873.
76. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, PiHL J, Painter CD, Thacker BE et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulphate and ACE2. *bioRxiv* 2020.
77. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ, Jin W, Zhang F, Fraser K et al. Sulphated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery* 2020; 6:50.
78. Huang X, Han S, Liu x, Wang T, Xu H. Both UFH and NAH alleviate shedding of endothelial glycocalyx and coagulopathy in LPS-induced sepsis. *Exp Thera Med* 2020; 19:913-922.
79. Buijssers B, Yanginlar C, de Nooijer A, Grondman I, Jonkman I, Rother N. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
80. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest* 2017; 152:954-962.
81. 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.
82. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors* 2011; 37:46-50.
83. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K, Oka N, Mizuguchi H, Kubo K et al. Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *Journal of Cellular Physiology* 1995; 163(2):393-399.
84. Han M, Pendem S, Teh SL, Sukumaran DK, Wu F, Wilson JX. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:128-135.
85. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients* 2018; 10:1762.
86. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:99-101.
87. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024:138-146.
88. Shodell M, Siegal FP. Corticosteroids depress INF-alpha-producing plasmacytoid dendritic cells in human blood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:446-448.
89. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Scientific Reports* 2014; 4:7176.
90. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, Ching YM, Marcellini A. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nature Communications* 2018; 9:2229.
91. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020.
92. Salton F, Confalonieri P, Santus P, Harari S, Scala R, Lanini S et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases* 2020; 7:421.



93. Braude AC, Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet* 1983;995-997.
94. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA, Ziraldo C, Vanciu R, Fadel R et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Bioinformatics* 2020.
95. Shang L. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395:683.
96. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19. *Crit Care Expl* 2020; 2:e0111.
97. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473-475.
98. Tang C, Wang Y, Lv H, Guan Z. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment. *Lancet* 2020; 395:1759-1760.
99. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
100. Taboada M, Rodriguez N, Varela PM, Rodriguez MT, Casal A. Effect of high versus low dose dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Resp J* 2022.
101. Mora-Lujan JM, Tuells M, Montero A, Formiga F, Homs NA, Alba-Albalade J et al. High-dose methylprednisolone pulses for 3 days vs. low dose dexamethasone for 10 days in severe, non-critical COVID-19: A retrospective propensity score matched analysis. *J Clin Med* 2021; 10:4465.
102. Higher dose corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients with hypoxia but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2022.
103. Sahraei Z, Panahi P, Afaghi S, Amirdosara M, Salamzadeh J. The efficacy of high-dose pulse-therapy versus low-dose intravenous methylprednisolone on severe to critical COVID-19 clinical outcomes: A randomized clinical trial study. *Research Square* 2022.
104. Salton F, Confalonieri P, Centanni S, Mondoni M, Petrosillo N, Meduri GU. Prolonged higher dose methylprednisolone vs. conventional dexamethasone in COVID-19 pneumonia: a randomised controlled trial (MEDEAS). *Eur Respir J* 2023.
105. Corral-Gudino L, Cuascovich I, Martin-Gonzalez JI, Muela-Molinero A, Abadia-Otero J. Effect of intravenous pulses of methylprednisolone 250 mg versus dexamethasone 6 mg in hospitalized adults with severe COVID-19 pneumonia: an open-label randomized trial. *Eur J Clin Invest* 2023; 53:e13881.
106. Wu H, Daouk S, Kebbe J, Chaudry F, Harper J, Brown B. Low-dose versus high-dose dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *PloS ONE* 2022; 17:e0275217.
107. Saha AK, Das S, Biswas D, Sain B, Mitra M, Chakraborty R et al. Treatment outcome with high versus low-to-moderate dosing of corticosteroids in early vis-a-vis late-onset hypoxic cases of COVID-19: A multicentric retrospective cohort study. *IJID Regions* 2022.
108. Effect of 12mg vs 6 mg dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia. The COVID STEROID 2 randomized Trial. *JAMA* 2021; 326:1-11.

109. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Cronhjort M. Long-term outcomes of dexamethasone 12mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia. *Intensive Care Med* 2022; 48:680-689.
110. Joshi S, Smith Z, Soman S, Jain S, Yako A. Low-versus high-dose methylprednisolone in adult patients with coronavirus disease 2019: Less is more. *Open Forum Infectious Diseases* 2022.
111. Les I, Loureiro-Amigo J, Capdevila F, Oriol I, Elejalde I, Modesto J et al. Methylprednisolone pulses in hospitalized COVID-19 patients without respiratory failure: A randomized controlled trial. *Frontiers in Medicine* 2022; 9:807981.
112. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciatua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS ONE* 2020; 15:e0239401.
113. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020; 56:2002808.
114. Cusacovich I, Aparisi A, Marcos M, Lopez-Veloso M. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *Corticosteroid pulses for hospitalized patients with COVID-19: effects on mortality. Mediators of Inflammation* 2021; 2021:6637227.
115. Dafni M, Karampeli M, Michelakis I, Manta A, Spanoudaki A, Mantzos D. Treatment with 3-day methylprednisolone pulses in severe cases of COVID-19 compared with the standard regimen protocol of dexamethasone. *J Investig Med* 2022.
116. Et T, Korkusuz M, Yarimoglu R. Different dose corticosteroid treatment protocols for COVID-19 patients admitted to intensive care: Comparison of the effects on efficacy and mortality. *J Crit Intensive Care* 2022; 13:84-89.
117. Al Sulaiman K, Korayem GB, Eljaaly K, Altebainawi AF, Al Harbi O, Badreidin HA. Early dexamethasone use as a protective measure in non-mechanically ventilated critically ill patients with COVID-19: a multicenter, cohort study. *Scientific Reports* 2023; 12:9766.
118. Ranjbar K, Shahriarad R, Erfani A, Khodamoradi Z, Saadi MH. 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.
119. Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *J Intensive Care Med* 2021; 36:673-680.
120. Gutam PB, Kumar A, Kannoujia BL, Chaudhary R. A comparative study of the efficacy and outcome of methylprednisolone and dexamethasone in moderate to severe COVID-19 disease. *Asian Journal of Medical Sciences* 2021; 12:17-22.
121. Niaee MS, Gheibl N, Namdar P, Allami A, Javadi A. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square* 2020.
122. Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, Robin RC. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of Ivermectin and Doxycycline. *Bangladesh Coll Phys Surg* 2020; 38:10-15.

123. Chowdhury AT, Shahabz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He D. A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydrochloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. *Research Square* 2020.
124. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Berkowitz K, Wagshul F 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.
125. 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.
126. Hazan S, Dave S, Gunaratne AW, Dolai S, Clancy RL, McCullough PA et al. Effectiveness of ivermectin-based multidrug therapy in severe hypoxic ambulatory COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.
127. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham E, Mitchell S, Hill SR et al. Ivermectin for the prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021.
128. Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Open Forum Infectious Diseases* 2021.
129. 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.
130. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 389:790-802.
131. BenAbdallah S, Mhalla Y, Trebeisi I, Sekma A, Youssef R, Soltane HB et al. Twice-daily oral zinc in the treatment of patients with Coronavirus Disease 2019: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Infect Dis* 2022.
132. Gandolfi JV, Di Bernardo AP, Chanes DA, Martin DF, Joles VB, Amendola CP 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.
133. Castillo RR, Quizon GR, Juco MJ, Roman AD, de Leon DG, Punzalan FE 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.
134. Ramiall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.
135. Farnoosh G, Akbaariqomi M, Badri T, Bagheri M, Izadi M. 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.
136. 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.
137. Farnoosh G, Akbariqomi M, Badri T, Bagheri M, Izadi M, rezaie E. 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.
138. Darban M, Malek F, Memarian M, Gohari A, Kiani A, Emadi A. 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; 6:164-167.

139. Blum VF, Cimerman S, Huneter JR, Tierno P, Lacerda A, Soeiro A. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 - A pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021; 37:100981.
140. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1738-1742.
141. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF. 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.
142. Castillo ME, Costa LM, Barrios JM, Diaz JF, Miranda JL, Bouillon R 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.
143. Loucera C, Pena-Chilet M, Esteban-Medina M, Villegas R, Lopez-Miranda J. Real world evidence of calcifediol use and mortality rate of COVID-19 hospitalized in a large cohort of 16,401 Adalusian patients. *medRxiv* 2021.
144. Nogues X, Overjero D, Pineda-Moncus M, Bouillon R. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *medRxiv* 2021.
145. Loucera C, Pena-Chilet M, Esteban-Medina M, Villegas R, Tenez I. 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.
146. Henriquez MS, de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients* 2020; 12:1617.
147. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana Y, Lopez CG, Omar A. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized patients. *Bone* 2022; 154:116175.
148. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha Ig, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* 2020; 136:1330-1341.
149. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y, Lin LH, Black M, Cotzia P. Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease. *Circulation Research* 2020; 127:945-947.
150. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology* 2020; 13:120.
151. Cloutier N, Allaey I, Marcoux G, Machius KR, Mailhot B. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *PNAS* 2018;E1550-E1559.
152. 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.
153. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16:1047-1055.
154. Assimakopoulos SF, Aretha D, Kominos D, Dimitropoulou D, Lagadinou M. N-acetylcysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study. *Infectious Diseases* 2021; 53(11):847-854.

155. Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG. Severe glutathione deficiency, oxidative stress and oxidant damage in adults hospitalized with COVID-19: implications for GlyNac (Glycine and N-acetylcysteine) supplementaion. *Antioxidants* 2022; 11(50).
156. Izquierdo JL, Soriano JB, Gonzalez Y, Lumbreras S. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients with COVID-19. *Science Progress* 2022; 105.
157. Calusic M, Marcec R, Luksa L, Jurkovic I, Kovac N, Likic R. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: an open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br J Clin Pharmacol* 2021.
158. Reis G, Moreira-Silva EA, Silva DC, Thabane L, Guyatt GH, Mills EJ. 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.
159. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12:652688.
160. Oskotsky T, Maric I, Tang A, Oskotsky B, Wong RJ, Sirota M. Mortality risk among patients with COVID-19 prescribed selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *JAMA Network Open* 2021; 4:e2133090.
161. Breggin PR. Fluvoxamine as a cause of stimulation, mania and aggression with a critical analysis of the FDA-approved label. *International Journal of Risk & Safety Medicine* 2001; 14:71-86.
162. McCoy J, Goren A, Cadegiani FA, Vano-Galvan S, Kovacevic M, Situm M 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.
163. Cadegiani FA, McCoy J, Zimerman A, Mirza FN, Barros RN. Efficacy of proxalutamide in hospitalized COVID-19 patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design clinical trial. *medRxiv* 2021.
164. Cadegiani FA, McCoy J, Wambier CG, Goren A. 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.
165. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, Markowitz DD. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *medRxiv* 2020.
166. Janowitz T, Baglenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalized patients: a case series. *Gut* 2020; 69:1592-1597.
167. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients. *Am J Gastroenterol* 2020.
168. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and mechanisms. *Research Square* 2020.
169. Sethia R, Prasad M, Mahapatra SJ, Nischal N, Soneja M. Efficacy of famotidine for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.
170. Shoaibi A, Fortin S, Weinstein R, Berlin JA. Comparative effectiveness of famotidine in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.

171. Yeramanehi S, Doshi P, Sands K, Cooper M, Kurbegov D, Fromell G. 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.
172. Jalali F, Rezaie S, Rola P, Kyle-Sidell C. COVID-19 pathophysiology: Are platelets and serotonin hiding in plain sight? *ssrn* 2021.
173. Lin OA, Karim ZA, Vemana HP, Espinosa EV, Khasawneh FT. The antidepressant 5-HT<sub>2a</sub> receptor antagonists Pizotifen and cyproheptadine inhibit serotonin-enhanced platelet function. *PLoS ONE* 2014; 9:e87026.
174. Zaid Y, Guessous F, Puhm F, Elhamdani W, Chentoufi L, Morris AC. Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. *Blood Advances* 2021; 5:635-639.
175. Zaid Y, Puhm F, Allaey S, Naya A, Oudghiri M. Platelets can associate with SARS-CoV-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ Res* 2020; 127:1404-1418.
176. Dawson C, Christensen CW, Rickaby DA, Linehan JH, Johnston MR. Lung damage and pulmonary uptake of serotonin in intact dogs. *J Appl Physiol* 1985; 58:1761-1766.
177. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and the relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000; 131:161-168.
178. Blackshear JL, Orlandi C, Hollenberg NK. Constrictive effect of serotonin on visible renal arteries: a pharmacangiographic study in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:68-73.
179. Watchorn J, Hang DY, Joslin J, Bramham K, Hutchings SD. 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.
180. McGoon MD, Vanhoutte PM. Aggregating platelets contract isolated canine pulmonary arteries by releasing 5-hydroxytryptamine. *J Clin Invest* 1984; 74:823-833.
181. Almqvist P, Skudder P, Kuenzig M, Schwartz SI. Effect of cyproheptadine on endotoxin-induced pulmonary platelet trapping. *Am Surg* 1984; 50:503-505.
182. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES, Ermolaeva LA, Pershina OV, Krupin VA. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-523.
183. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, Bourbour F, Ghorat F, Joola P. 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.
184. 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.
185. Chen CX, Wang JJ, Li H, Yuan LT, Gale RP. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID): a meta-analysis. *Leukemia* 2021.
186. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V. 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.
187. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial. medrx 2020.

188. Ohl ME, Miller DR, Lund BC, Kobayashi T, Miell KR. Association of remdesivir treatment with survival and length of hospital stay among US veterans hospitalized with COVID-19. *JAMA Network Open* 2021; 4:e2114741.
189. Ader F, Hites M, Poissy J, Belhadi D, Diallo A, Staub T. 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.
190. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Pollak U. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clinical Toxicology* 2010; 48:407-414.
191. Fowler AA, Truitt JD, Hite D, Morris PE, DeWilde C, Priddy A et al. Vitamin C Infusion for Treatment In Sepsis-Induced Acute Lung Injury- CITRIS-ALI: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial. *JAMA* 2018; 322:1261-1270.
192. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151:1229-1238.
193. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Therapeut* 2018; 189:63-70.
194. Cheng RZ. Can early and high-dose vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medicine in Drug Discovery* 2020.
195. Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9:58.
196. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* 2020; 12:100190.
197. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. *Chest* 2020; 158:164-173.
198. Hiedra R, Lo KB, Elbashesheh M, Gul F, Wright RM. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2020.
199. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu G, Guo G et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square* 2020.
200. Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B. The role of vitamin C as adjuvant therapy in COVID-19. *Cureus* 2020; 12:e11779.
201. Al Sulaiman K, Al Juhani O, Badreldin HA, Salah KB, Alharbi A, Arabi YM. Adjunctive therapy with ascorbic in critically ill patients with COVID-19: A multicenter propensity score matched study. *Crit Care* 2021.
202. Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N, Birchall IE, Doenom A, Evans RG et al. Reversal of the pathophysiological responses to Gram-negative sepsis by megadose Vitamin C. *Crit Care Med* 2020.
203. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu G, Guo G et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 2020.
204. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Thomas W 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.

205. 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.
206. Tomassa-Irriguible TM, Lielsa-Berrocal L. COVID-19: Up to 87% critically ill patients had low vitamin C values. *Research Square* 2020.
207. 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.
208. Lopes RD, Furtado RH, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM. 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; 397:2253-2263.
209. Kalfas S, Visvanathan K, Chan K, Drago J. The therapeutic potential of ivermectin for COVID-19: A systematic review of mechanisms and evidence. *medRxiv* 2020.
210. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GM, Melo IS, Brito AM. 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; 69:1036-1043.
211. Vatsalya V, Li F, Frimodig J, Gala KS, Srivastava S, Kong M. 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.
212. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J Thorac Dis* 2016; 8:1062-1066.
213. Moskowitz A, Donnino MW. Thiamine (vitamin B1) in septic shock: a targeted therapy. *J Thorac Dis* 2020; 12 (suppl 1):S78-S83.
214. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Thompson Bastin ML, Morris PE, Flannery AH. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2018; 46:1747-1752.
215. Marik PE. Thiamine: An essential component of the metabolic resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2018; 46:1869-1870.
216. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Dossari M, Alshahrani A, Alharbi A. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: A multicenter propensity score matched study. *Research Square* 2021.
217. Zarehoseinzade E, Allami A, Ahmadi M, Bijani B. 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.
218. Chen L, Jiang X, Huang L, Lan K, Wang H, Hu 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; 31:2242-2248.
219. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BP, Teh YE. 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.
220. Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma* 2011; 70:1177-1185.



221. Salem M, Kasinski N, Munoz R, Chernow B. Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: Protective effects of acute magnesium replacement therapy [abstract]. *Crit Care Med* 1995;A260.
222. Jiang P. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock* 2019; 47:288-295.
223. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi L, Salgado V, Vetulli H. Telmisartan for treatment of COVID-19 patients: an open multicenter randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021; 37:100962.
224. Rothlin RP, Vetulli HM, Duarte M, Pelorosso FG. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev Res* 2020; 81:768-770.
225. Nejat R, Sadr AS, Freitas BT, Murray J, Pegan SD. Losartan inhibits SARS-CoV-2 replication in vitro. *J Pharm Pharm Sci* 2021; 24:390-399.
226. Patterson BK, seethamraju H, Dhody K, Corley MJ, Kazempour K, Lalezari J 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.
227. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco E, Long E, Pise A. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning. *Front Immunol* 2021.
228. Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5:e138070.
229. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnager T. 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.
230. Simonovich VA, Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
231. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, de Molina RM. Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.
232. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Ceballos ME, Ferres M, Chang M. 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.
233. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Glory V, Moher D. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021.
234. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zeng S, Yang J. 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.
235. Edwards G. Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria Jurnal* 2003; 3 (Suppl I):S8.
236. Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, Rubenstein SM, Joyner MJ, Flora DB. Convalescent plasma and improved survival in patients with hematologic malignancies and COVID-19. *medRxiv* 2021.
237. Westendorf K, Zentelis S, Wang L, Foster D, Wiggin M, Lovett E. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 2022.

238. Rosas IO, Brau N, Waters M, Go R, Hunter BD, Bhagani S et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020.
239. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rignon M, Porcher R. 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.
240. Stone JH, Frigault MJ, Sterling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey FL. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020.
241. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2020.
242. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2020.
243. Jeffreys L, Pennington SH, Duggan J, Breen A, Jinks J. Remdesivir-Ivermectin combination displays synergistic interactions with improved in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2. bioRxiv 2020.
244. Gordon AC, Mouncey PR, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 - Preliminary report. medRxiv 2021.
245. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med 2020.
246. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. Clinical Microbiology & Infection 2021; 27:9-11.
247. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. Crit Care 2020; 24:530.
248. Koehler P, Bassetti M, Chen SC, Colombo AL, Perfect JR. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. Lancet Infect Dis 2021.
249. Ospina-Tascon GA, Calderon-Tapia LE, Garcia AF, Zarama V, Vargas MP, Vaaron J. 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; 326:2161-2171.
250. Xu Q, Wang T, Quin X, Zha L. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19; a case series. Crit Care 2020; 24:250.
251. Elharrar X, Trigui Y, Dois AM, Touchon F. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA 2020.
252. Reddy MP, Subramaniam A, Afroz A, Billah B, Lim ZJ, Wong SN. Prone positioning of nonintubated patients with Coronavirus Disease 2019- A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2021.
253. Xin Y, Martin K, Morais CC, Gerard SE, Abate N, Sidhu U et al. Diminishing efficacy of prone positioning with late application in evolving lung injury. Crit Care Med 2021.
254. 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; 46:2248-2251.
255. Winslow RL, Zhou J, Windle EF, Nur I, Lall R, Ji C. SARS-CoV-2 environmental contamination from hospitalized patients with COVID-19 receiving aerosol-generating procedures. Thorax 2021.

256. Francone M, Lafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European Radiology* 2020; 30:6808-6817.
257. Parry AH, Wani AH, Shah NN, Yaseen M, Jehangir M. 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.
258. Zhang J, Meng G, Li W, Shi B, Dong H, Su Z. Relationship of chest CT score with clinical characteristics of 108 patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China. *Respiratory Research* 2020; 21:180.
259. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q et al. Chest CT severity score: An imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:e2000047.
260. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Cen L, Fang Z et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative Radiology* 2020; 55:1-5.
261. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L. Time course of lung changes at Chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2021; 295:715-721.
262. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *European Journal of Radiology* 2020; 127:109009.
263. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N et al. Chest CT findings in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 295:685-691.
264. Ichikado K, Suga M, Muranka H, Gushima Y, Miyakawa H. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: Validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238:321-329.
265. Ichikado K, Suga M, Muller NL, Tangiguchi H, Kondoh Y, akira M. Acute interstitial pneumonia. Comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1551-1556.
266. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care* 2020; 24:128.
267. Keith P, Wells AH, Hodges J, Fast SH. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: A single center experience. *Crit Care* 2020; 24:518.
268. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434-1439.
269. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:481.
270. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020; 99:214-218.
271. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P, Costa M, Nieto S, Mateo D. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 infection. *Crit Care Med* 2020.
272. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care* 2020; 24:492.

273. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, Chun G, Serrao G. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. medRxiv 2020.
274. Wang J, Najizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. J Thromb Haemost 2020.
275. Abou-Arab O, Huette P, Debouvries F, Dupont H, Jounieaux V. Inhaled nitric oxide for critically ill Covid-19 patients: a prospective study. Crit Care 2020; 24:645.
276. Bagate F, Tuffet S, Masi P, Perier F, Razazi K. Rescue therapy with inhaled nitric oxide and almitrine in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care 2020.
277. Caplan M, Goutay J, Bignon A, Jaillette E, Favory R. Almitrine infusion in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 induced acute respiratory distress syndrome: A single-center observational study. Crit Care Med 2020.
278. Payen D. Coronavirus disease 2019 acute respiratory failure: Almitrine drug resuscitation or resuscitating patients by almitrine? Crit Care Med 2020.
279. 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.
280. Abrams D, Lorusso R, Vincent JL, Brodie D. ECMO during the COVID-19 pandemic: when is it unjustified. Crit Care 2020; 24:507.
281. Supady A, Taccone FS, Lepper PM, Ziegeler S, Staudacher DL. Survival after extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19 ARDS: results from an international multicenter registry. Crit Care Med 2021; 25:90.
282. Barbaro RP, McLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. Lancet 2020.
283. Cypel M, Keshavjee S. When to consider lung transplantation for COVID-19. Lancet Resp Med 2021; 8:944-946.
284. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020.
285. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. Annu Rev Immunol 2011; 29:273-293.
286. Jacobs JJ. Neutralizing antibodies mediate virus-immune pathology of COVID-19. Med Hypotheses 2020; 143:109884.
287. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. Medical Hypotheses 2020; 144:11005.
288. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB, Achlerkar A, Leuppi J. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2018; 35:85-90.
289. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? Lancet Resp Med 2020; 8:750-752.
290. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Resp Med 2020; 8:807-815.

291. Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Inc C. 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.
292. Villa G, Romagnoli S, De Rosa S, Greco M, Resta M. 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.
293. Ahmad Q, DePerrior SE, Dodani S, Edwards JF, Marik PE. Role of inflammatory biomarkers in the prediction of ICU admission and mortality in patients with COVID-19. *Medical Research Archives* 2020; 8:1-10.
294. 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; 60:135-139.
295. Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y, Kotani T, Nader HM, Fujimoto K 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.
296. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 2020; 92:856-862.
297. 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.
298. Stephenson E, Hooper MH, Marik PE. Vitamin C and Point of Care glucose measurements: A retrospective, Observational study [Abstract]. *Chest* 2018; 154 (suppl.):255a.
299. Hekimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J. COVID-19 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in Adult Intensive and cardiac Care Units. *Chest* 2020.
300. Ma KL, Liu ZH, Cao CF, Liu MK, Liao J. COVID-19 myocarditis and severity factors: An adult cohort study. *medRxiv* 2020.
301. Brosnahan SB, Bhatt A, Berger JS, Yuriditsky E, Iturrate E. COVID-19 pneumonia hospitalizations followed by re-presentation for presumed thrombotic event. *Chest* 2020.
302. Giannis D, allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S. Post-discharge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized COVID-19 patients: The CORE-19 registry. *Blood* 2021.
303. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE. 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.
304. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, Khunti K. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *Eur J Epidemiol* 2017; 32:657-667