



# I-CARE<sup>SM</sup>

TRATAMIENTO TEMPRANO DE COVID

**Una guía para el tratamiento temprano de COVID-19**

**Marzo 2023**

Actualizaciones:

- Se restó énfasis a la fluvoxamina y se destacaron los riesgos.
- Se revisó el tratamiento de las variantes de Omicron.
- Nota sobre anestesia y cirugía añadida

**FLCCC**<sup>®</sup>  
A L L I A N C E

## NOTA:

Esta es la traducción al español del protocolo **I-CARE Tratamiento Temprano de 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 [www.flccc.net/donate](http://www.flccc.net/donate)

## Tabla de contenido

<b>Resumen de las Terapias Sugeridas .....</b>	<b>4</b>
<b>Descargo de responsabilidad .....</b>	<b>5</b>
<b>El uso "fuera de etiqueta" de los medicamentos .....</b>	<b>5</b>
<b>Resumen de I-CARE.....</b>	<b>5</b>
<b>Tratamientos de Primera Línea .....</b>	<b>12</b>
Ivermectina .....	12
Hidroxicloroquina (HCQ).....	14
Enjuague Bucal y Aerosol Nasal (Higiene naso-orofaríngeal).....	15
Quercetina .....	17
<i>Nigella sativa</i> (comino negro).....	18
Miel .....	18
Melatonina.....	18
Curcumina (cúrcuma) .....	19
Zinc .....	19
Aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA).....	19
Probióticos de <i>Bifidobacterium</i> .....	20
Vitamina C.....	21
Oximetría de pulso doméstico.....	21
<b>Tratamiento de las variantes de Omicrón que circulan actualmente.....</b>	<b>22</b>
<b>Tratamientos de Segunda Línea.....</b>	<b>23</b>
Nitazoxanida (NTZ).....	23
Vitamina D.....	24
Complejo de Vitaminas B.....	24
N-acetilcisteína (NAC).....	24
Ácidos grasos Omega-3.....	26
Fluvoxamina .....	26
<b>Tratamientos Opcionales (y Aquellos de Beneficio Poco Claro).....</b>	<b>27</b>
Opcional: Terapia anti-androgénica. ....	27
Opcional: Famotidine.....	27
Opcional: Diente de león .....	27
Beneficio incierto: bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) .....	28
Beneficio poco claro: corticosteroides inhalados (budesonida). ....	28
Beneficio poco claro (es mejor evitarlo) Colchicina .....	28
No recomendado. Anticuerpos monoclonales. ....	28
No recomendado: Molnupiravir. ....	28
No recomendado: Paxlovid.....	29
<b>Referencias .....</b>	<b>30</b>

## Resumen de las Terapias Sugeridas

Tratamientos de Primera Línea <i>(en orden de prioridad, no se requieren todos)</i>	Tratamientos de Segunda Línea
Ivermectina 0,4 to 0,6 mg/kg una dosis diaria durante al menos 5 días, o hasta que desaparezcan los síntomas	Nitazoxanida (NTZ) 500 mg dos veces al día durante 5 días
Hidroxiclороquina (HCQ) 200 mg dos veces al día durante 5-10 días	Vitamina D (ver tabla de dosificación)
Enjuague bucal y spray nasal Tres veces al día	Complejo de vitaminas B
Quercetina 250–500 mg dos veces al día	N-acetil cisteína (NAC) 600-1200 mg oralmente dos veces al día
Nigella sativa (comino negro) Si usa semillas, tome 80 mg/kg una vez al día (o 400 a 500 mg de aceite encapsulado dos veces al día)	Ácidos grasos omega-3 4 gr diarios Vascepa (Ethyl eicosapentaenoic acid ), Lovaza (EPA/DHA), alternativa: DHA/EPA
Miel 1 gr/kg una o dos veces al día	Fluvoxamina 25-50 mg por 7 días
Melatonina 5-10 mg en la noche	
Curcumina (turmeric) 500 mg dos veces al día	
Zinc 75–100 mg diarios	
Aspirina (a menos que esté contraindicado) 325 mg diariamente	
Probióticos Bifidobacterium (evitar azúcares añadidos)	
Vitamina C 500–1000 mg dos veces al día	
Monitoreo de oximetría de pulso en el hogar	

## Descargo de responsabilidad

La información en este documento es nuestro enfoque recomendado para COVID-19 basado en la mejor (y más reciente) literatura. Se proporciona como guía para los proveedores de atención médica de todo el mundo sobre el tratamiento temprano de COVID-19. Nuestra orientación 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. Verifique que esté utilizando la última versión de este protocolo.

## Resumen de I-CARE

Al comienzo de la pandemia, FLCCC desarrolló el protocolo MATH+ para brindar orientación en el tratamiento de la fase pulmonar de COVID-19, con el objetivo de reducir la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, pronto se hizo evidente que nuestro énfasis debía cambiar a la prevención y el tratamiento temprano para evitar que los pacientes requirieran hospitalización y murieran a causa de esta enfermedad en gran parte prevenible.

Es fundamental reconocer que la infección por SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad, progresa a través de varias etapas. Por lo tanto, el tratamiento es altamente específico para la etapa (véanse las Figuras 1-3 y la Tabla 1). COVID-19 es un diagnóstico clínico; no se requiere una prueba confirmatoria de antígeno o PCR. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente después de la aparición de síntomas similares a los de la gripe.

### 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. 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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina. [1] En mayo de 2022, Tennessee aprobó una orden permanente que permite dispensar ivermectina sin receta.

Figura 1. Fases de Tratamiento de COVID-19



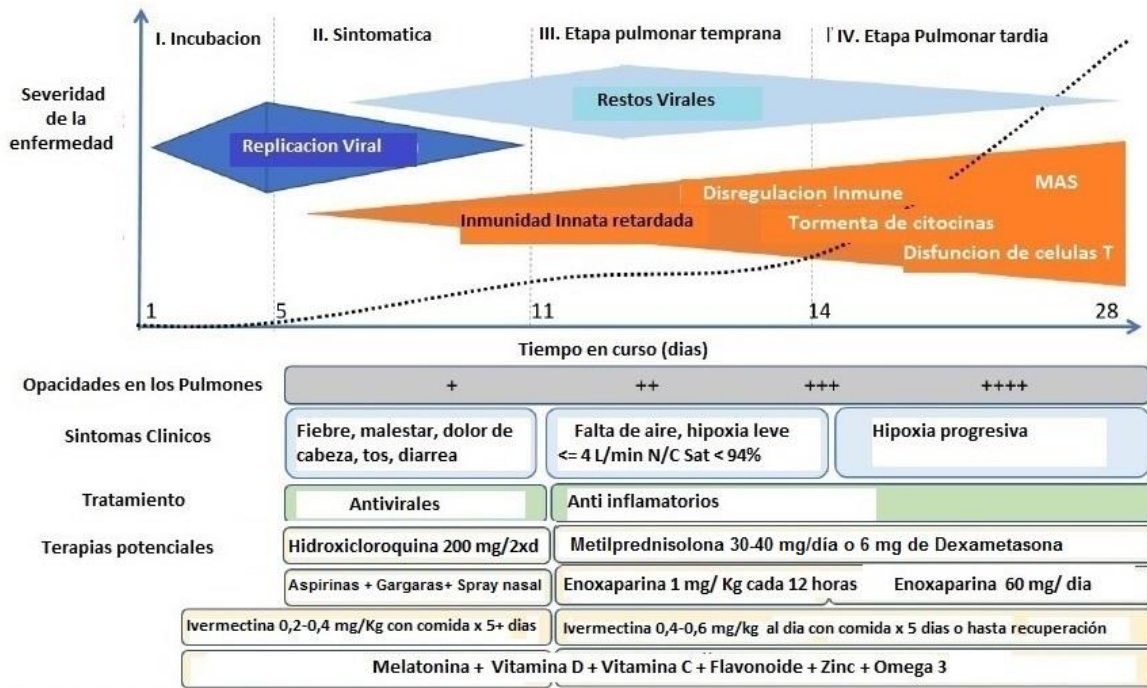
FUENTE: FLCCC

Es probable que ningún fármaco único sea eficaz en el tratamiento de esta compleja enfermedad y que se requieran múltiples terapias y fármacos con diferentes mecanismos de acción utilizados en fases específicas de la enfermedad. Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que muchos de estos agentes pueden actuar sinérgicamente durante varias fases de la enfermedad. [2-4]

Si bien no existe una cura o una "solución mágica" para el COVID-19, varios agentes terapéuticos han demostrado beneficios para el tratamiento temprano (consulte la Figura 4). Los medicamentos que son clínicamente más útiles incluyen ivermectina, hidroxicloroquina, zinc, quercetina, melatonina, y *Nigella sativa*.

El tratamiento temprano es crítico y el factor más importante en el manejo de esta enfermedad. La implacable mala práctica de negar deliberadamente tratamientos tempranos efectivos para el COVID y de forzar el uso tóxico de Remdesivir en pacientes hospitalizados puede haber matado innecesariamente hasta 800,000 estadounidenses. [5]

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

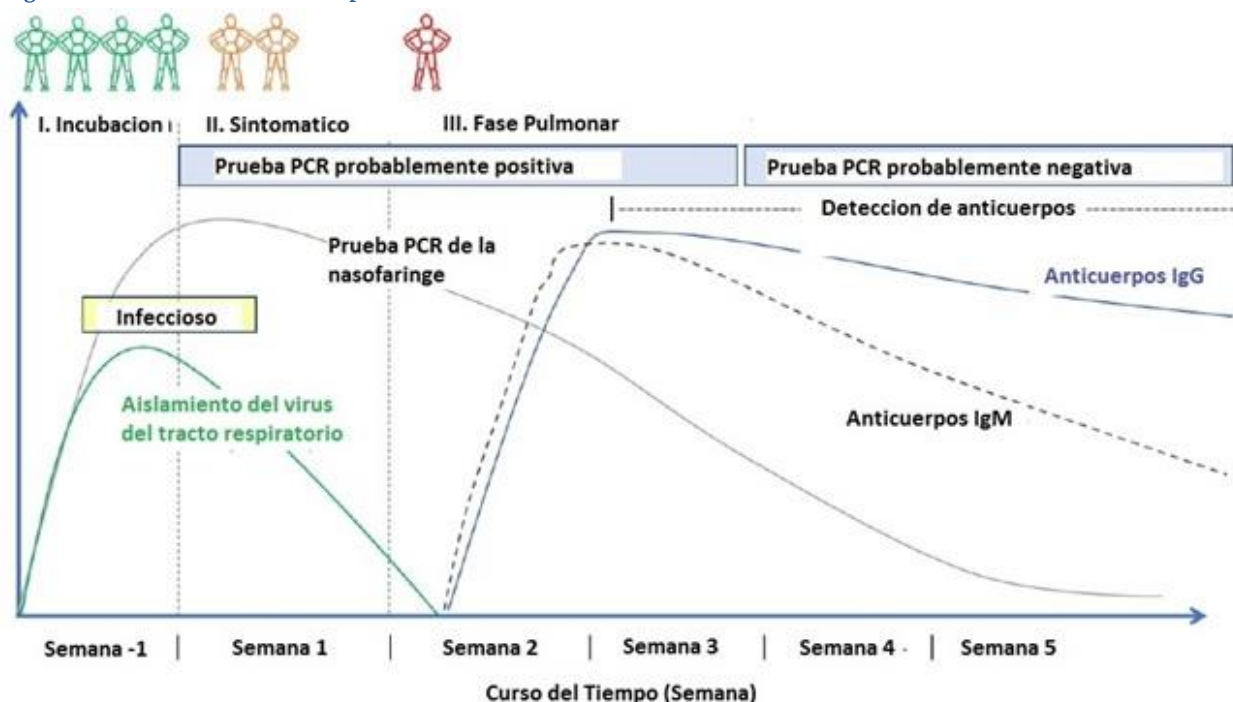


MAS = Síndrome de activación macrofágica

NOTA. ESTE CURSO DE TIEMPO FUE DESARROLLADO PARA LA CEPA ANCESTRAL (WUHAN) ASÍ COMO PARA LAS CEPA ALFA, GAMMA Y DELTA. CON OMICRON Y CEPAS MÁS NUEVAS, EL CURSO DE TIEMPO SE HA COMPRIMIDO. FUENTE: FLCCC



Figura 3. Evolución Temporal De Las Pruebas De Laboratorio Para COVID-19



NOTA. ESTE CURSO DE TIEMPO FUE DESARROLLADO PARA LA CEPA ANCESTRAL (WUHAN) ASÍ COMO PARA LAS CEPA ALFA, GAMMA Y DELTA. CON OMICRON Y CEPAS MÁS NUEVAS, EL CURSO DE TIEMPO SE HA COMPRIMIDO. FUENTE: FLCCC

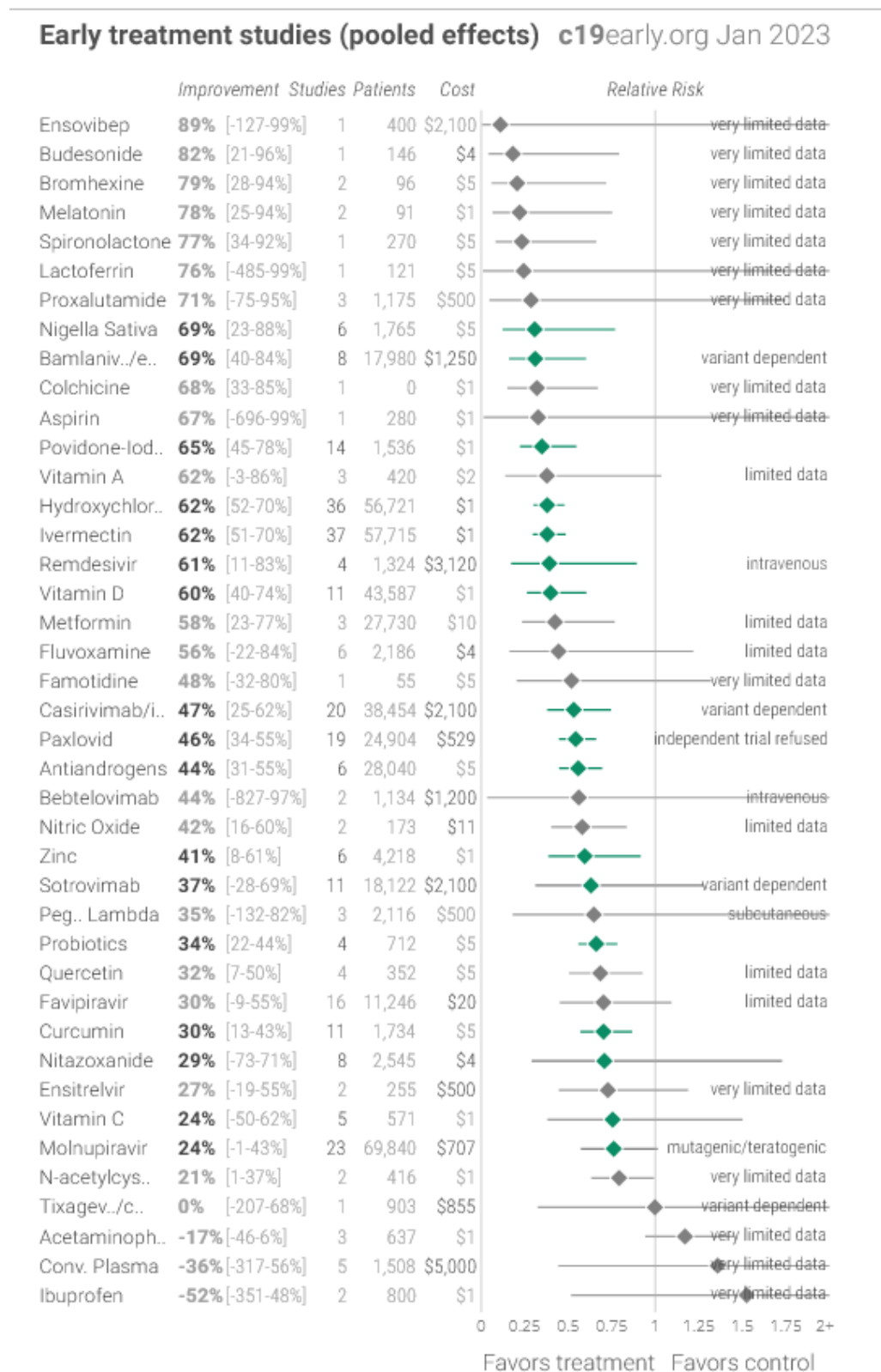
Tabla 1. Terapia farmacológica para COVID-19 por etapa de la enfermedad: qué ha funcionado y qué ha fallado

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 Convalesciente	n/a	Sin Beneficio	Tiende a Dañar
Colchicina	n/a	Beneficio no claro	Sin Beneficio



FUENTE: FLCCC

Figura 4. Meta-Análisis de Estudios de Tratamiento Temprano



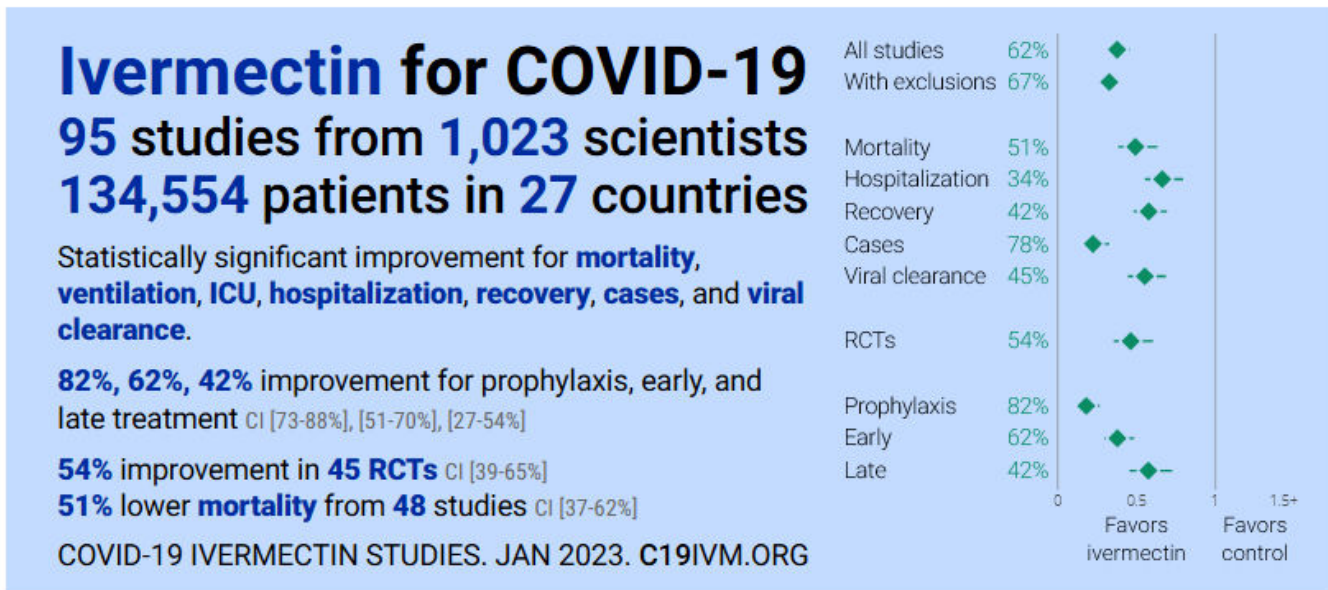
FUENTE: C19EARLY.COM

Figura 5: Costo Por Vida Salvada, Comparación de Tratamientos

COST PER LIFE SAVED				FROM NNT IN STUDIES TO DATE c19early.org Jan 2023			
Melatonin	\$8 <sup>9</sup> <sub>48%</sub>	Vitamin A	\$30 <sup>6</sup> <sub>42%</sub>	Quercetin	\$188 <sup>4</sup> <sub>59%</sub>	Casirivimab/i..	\$181,694 <sup>5</sup> <sub>40%</sub>
Vitamin D	\$11 <sup>59</sup> <sub>37%</sub>	Curcumin	\$40 <sup>7</sup> <sub>63%</sub>	Fluvoxamine	\$240 <sup>5</sup> <sub>37%</sub>	Remdesivir	\$208,615 <sup>40</sup> <sub>18%</sub>
Vitamin C	\$12 <sup>32</sup> <sub>27%</sub>	Aspirin	\$41 <sup>54</sup> <sub>12%</sub>	Nigella Sativa	\$279 <sup>4</sup> <sub>73%</sub>	Bamlaniv../e..	\$301,549 <sup>10</sup> <sub>28%</sub>
Ivermectin	\$22 <sup>48</sup> <sub>31%</sub>	Famotidine	\$105 <sup>18</sup> <sub>17%</sub>	Nitazoxanide	\$680 <sup>6</sup> <sub>42%</sub>	Tixagev../c..	\$412,873 <sup>4</sup> <sub>41%</sub>
Colchicine	\$26 <sup>35</sup> <sub>22%</sub>	Probiotics	\$145 <sup>7</sup> <sub>61%</sub>	Favipiravir	\$928 <sup>30</sup> <sub>13%</sub>	Sotrovimab	\$499,044 <sup>5</sup> <sub>28%</sub>
HCQ	\$30 <sup>229</sup> <sub>22%</sub>	Metformin	\$172 <sup>44</sup> <sub>31%</sub>	Paxlovid	\$59,777 <sup>11</sup> <sub>63%</sub>	Conv. Plasma	N/A <sup>38</sup> <sub>5%</sub>
Zinc	\$30 <sup>18</sup> <sub>28%</sub>	Antiandrogens	\$175 <sup>31</sup> <sub>48%</sub>	Molnupiravir	\$137,653 <sup>15</sup> <sub>25%</sub>	Acetaminophen	N/A <sup>12</sup> <sub>22%</sub>

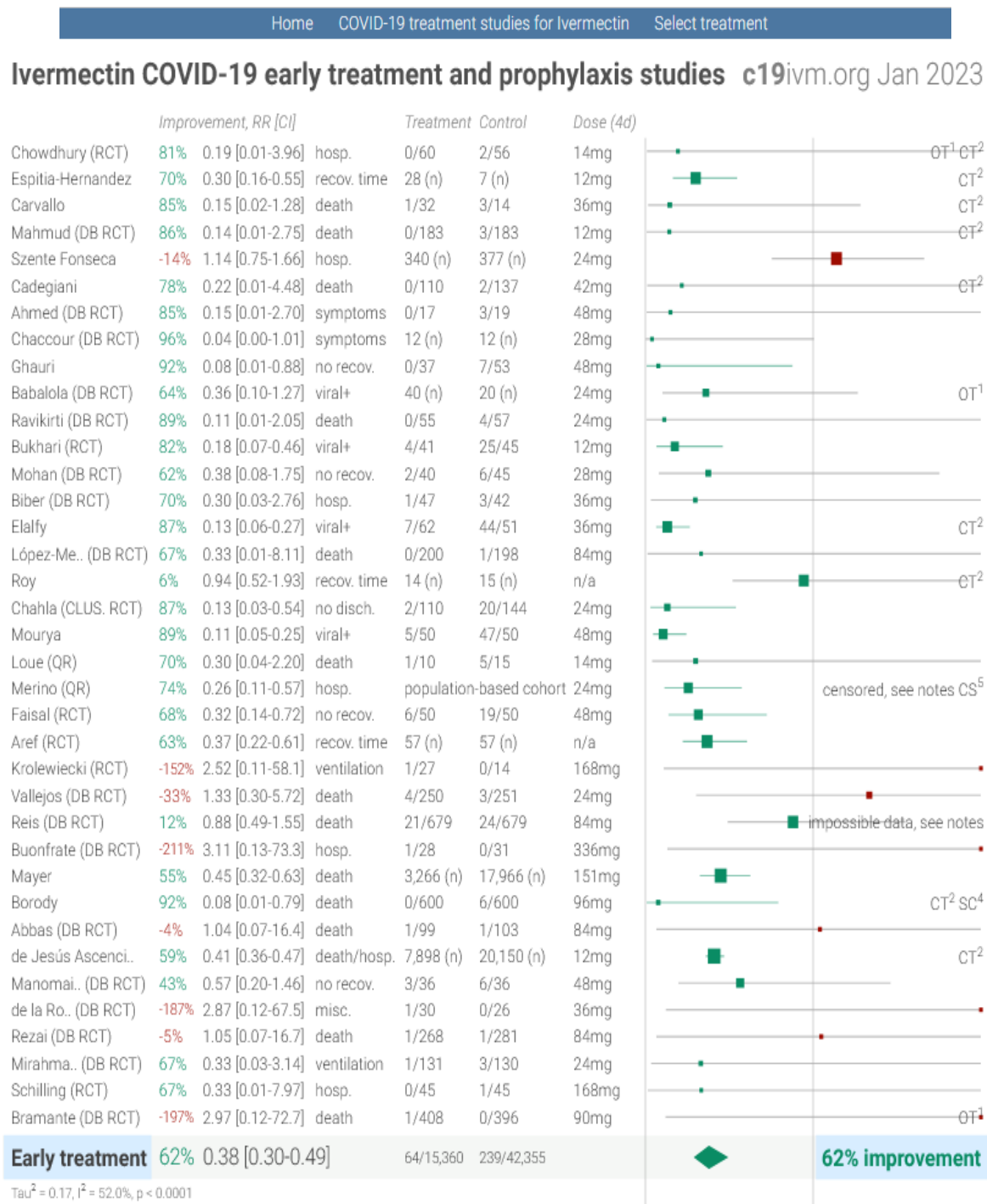
Treatment cost times median NNT - details and limitations

Figura 6. Meta-Análisis de Ivermectina para COVID-19



FUENTE: IVMMETA.COM

Figura 7. Meta-Análisis de los Estudios de Ivermectina para el tratamiento temprano



FUENTE: IVMMETA.COM

## Tratamientos de Primera Línea

(En orden de prioridad, no todo requerido)

### Ivermectina

- **Dosificación y administración**

0,4 a 0,6 mg/kg – una dosis diaria durante al menos 5 días, o hasta que desaparezcan los síntomas. [6-27]. No triture las pastillas de ivermectina. Consulte la Tabla 3 para obtener ayuda sobre el cálculo de la dosis.

Ivermectina ha demostrado ser altamente eficaz contra la variante Omicron a una dosis de 0,4 mg/kg, cuando se toma temprano. [28] Pueden ser necesarias dosis más altas (0,6 mg/kg) en: casos en los que el tratamiento comienza a los 5 días de síntomas o después; pacientes en la fase pulmonar de la enfermedad; pacientes con afectación extensa de TC; o pacientes con comorbilidades extensas o factores de riesgo (es decir, edad avanzada, obesidad, diabetes, etc.)

Se ha demostrado que el tratamiento de varios días es más eficaz clínicamente que la dosificación de un sólo día. Si los síntomas persisten más de 7 días, consulte a un proveedor de atención médica.

- **Precauciones y contraindicaciones**

La ivermectina es un fármaco notablemente seguro con reacciones adversas mínimas (casi todas menores).[21] Sin embargo, las posibles interacciones farmacológicas deben revisarse antes de recetar ivermectina (consulte la Tabla 2). Las interacciones farmacológicas más importantes ocurren con *ciclosporina*, *tacrolimus*, *fármacos antirretrovirales* y *ciertos fármacos antimicóticos*.

Debido a una posible interacción entre la quercetina y la ivermectina, estos medicamentos no deben tomarse simultáneamente. En su lugar, deben escalonarse a lo largo del día. Para el tratamiento de COVID, es mejor tomar ivermectina con una comida o justo después de una comida, para una mayor absorción (consulte la Tabla 4).

*Tabla 2. Interacciones Farmacológicas con Ivermectina*

LOS PACIENTES QUE TOMAN CUALQUIERA DE ESTOS MEDICAMENTOS DEBEN HABLAR CON SU PROVEEDOR DE ATENCIÓN MÉDICA TRATANTE.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON IVERMECTINA			
SERIA (5) Use Alternativa	SUPERVISAR DE CERCA (50)		
Erdafitinib	Amiodarona	Glecaprevir / Pibrentasvir	Fenitoína
Lasmiditán	Atorvastatina	Indinavir	Ponatinib
Quinidina	Bertralstat	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

*Tabla 3. Cómo calcular la dosis de Ivermectina*

TENGA EN CUENTA QUE LA IVERMECTINA ESTÁ DISPONIBLE EN DIFERENTES CONCENTRACIONES (P. EJEMPLO, 3, 6 O 12 MG) Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN (TABLETAS, CÁPSULAS, GOTAS, ETC.). TENGA EN CUENTA QUE LAS TABLETAS SE PUEDEN PARTIR POR LA MITAD PARA UNA DOSIFICACIÓN MÁS PRECISA, MIENTRAS QUE LAS CÁPSULAS NO. NO TRITURE LAS TABLETAS.

¿Cuánto peso?		¿Qué dosis dice el protocolo?			
En libras	En kilos	0,2 mg/kg	0,3 mg/kg	0,4 mg/kg	0,6 mg/kg
70–90	32–41	6-8 mg	10-12 mg	13-16 mg	19-25 mg
91–110	41–50	8-10 mg	12-15 mg	17-20 mg	25-30 mg
111–130	50–59	10-12 mg	15-18 mg	20-24 mg	30-35 mg
131–150	60–68	12-14 mg	18-20 mg	24-27 mg	36-41 mg
151–170	69–77	14-15 mg	21-23 mg	27-31 mg	41-46 mg
171–190	78–86	16-17 mg	23-26 mg	31-34 mg	47-52 mg
191–210	87–95	17-19 mg	26-29 mg	35-38 mg	52-57 mg
211–230	96–105	19-21 mg	29-31 mg	38-42 mg	58-63 mg
231–250	105–114	21-23 mg	32-34 mg	42-46 mg	63-68 mg
251–270	114–123	23-25 mg	34-37 mg	46-49 mg	68-74 mg
271–290	123–132	25-26 mg	37-40 mg	49-53 mg	74-79 mg
291–310	132–141	26-28 mg	40-42 mg	53-56 mg	79-85 mg

## Hidroxiclороquina (HCQ)

- **Dosificación y administración**

200 mg dos veces al día durante 5-10 días. [29-32] Mejor tomado con zinc. HCQ puede tomarse en lugar de, o junto con, ivermectina. Dado que la variante de Omicron utiliza la vía lisosomal para acceder a la célula, la HCQ puede ser el fármaco preferido para esta variante. [33]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Si bien la ivermectina debe evitarse durante el embarazo, la FDA considera que la HCQ es segura durante el embarazo.

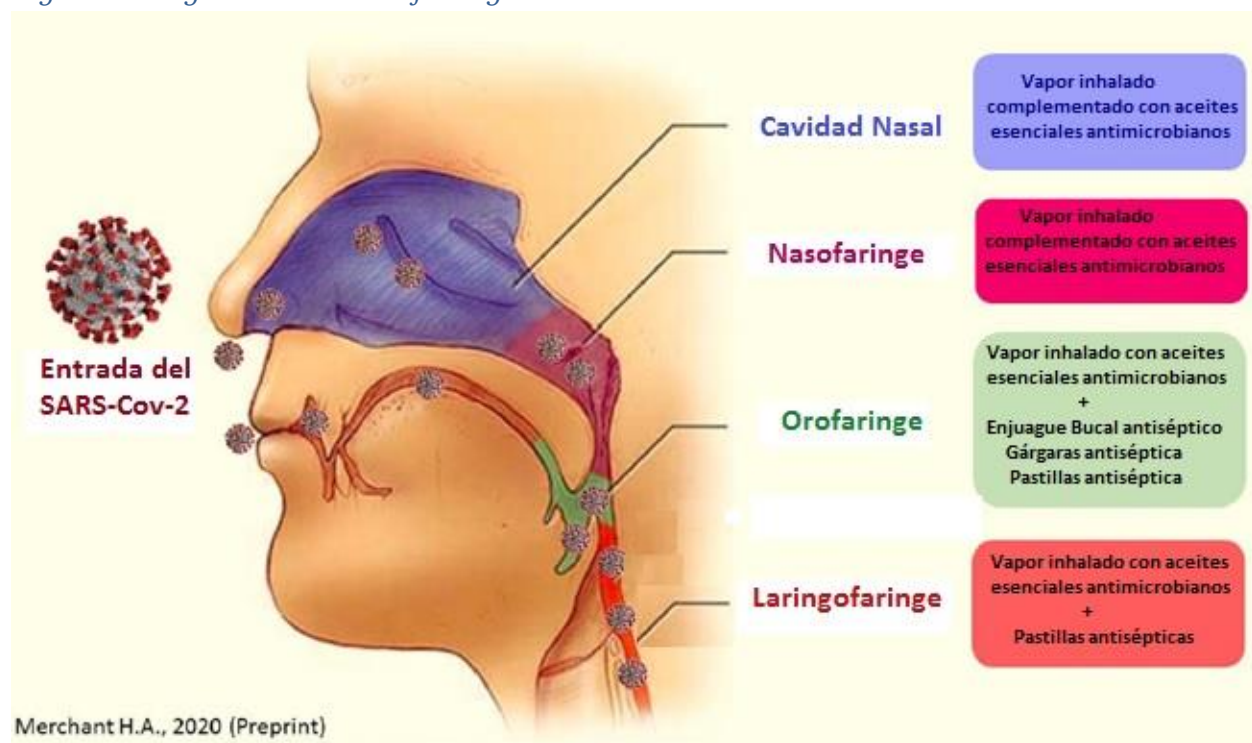


Unos 200 estudios revisados por pares (C19Study.com) realizados por investigadores gubernamentales e independientes consideran que la HCQ es segura y eficaz contra el coronavirus, especialmente cuando se toma de manera profiláctica o cuando se toma en las etapas iniciales de la enfermedad, junto con el zinc.

Desafortunadamente, la mayoría de los ECA realizados hasta la fecha utilizaron dosis tóxicas de HCQ y/o se administraron muy tarde en la enfermedad, y parecen haber sido claramente diseñados para fallar. [5] En lugar de usar la dosis de tratamiento estándar de 400 mg/día, los 17 estudios de la OMS administraron una dosis diaria letal limítrofe comenzando con 2400 mg el día 1 y usando 800 mg/día a partir de entonces. Los fiscales brasileños han acusado a los autores de un estudio de cometer homicidio al envenenar y asesinar deliberadamente a los ancianos sujetos de su estudio. [34]

## Enjuague Bucal y Aerosol Nasal (Higiene naso-orofaríngeal) [35]

Figura 8. Higiene Naso-Orofaringeal



- **Dosificación y administración**

La higiene orofaríngeal reducirá la carga viral en las vías respiratorias superiores, reduciendo así el riesgo de enfermedad sintomática y la gravedad de la enfermedad.



Busque productos que contengan clorhexidina, povidona yodada, cloruro de cetilpiridinio y la combinación de eucalipto, mentol y timol. (Listerine™). Haga gárgaras 3 veces al día (no trague).

Un spray nasal con povidona yodada al 1% (por ejemplo Immune Mist™, CoFix™ Viraldine™ or IoNovo™) se recomienda administrar 2-3 veces al día en pacientes sintomáticos. [36] Para mezclar una solución en casa, vea el recuadro.

### CÓMO PREPARAR UNA SOLUCIÓN CONCENTRADA DE POVIDONA YODADA AL 1%

- Vierta 1 ½ cucharadas (25 ml) de solución de povidona yodada al 10 % en una botella de irrigación nasal de 250 ml.
- Llene la botella hasta arriba con agua destilada, esterilizada o previamente hervida.
- Modo de empleo: inclinar la cabeza hacia atrás, aplicar 4-5 gotas en cada fosa nasal. Mantenga la cabeza inclinada durante unos minutos, luego

Figura 9. Productos Comerciales Disponibles para Higiene Naso-Orofaringeal



FUENTE: FLCCC

#### • Mecanismos

Se ha demostrado en estudios de investigación que los enjuagues bucales antisépticos y antimicrobianos inhiben la replicación del SARS-CoV-2 y reducen la carga viral. [36-43]. En pacientes con enfermedad sintomática tratados en el hogar, un enjuague bucal/gárgaras con povidona yodada al 1 %, junto con gotas nasales, resultó en una reducción drástica de la morbilidad, la hospitalización y la muerte. [44]

Los carragenanos son inhibidores potentes del SARS-CoV-2, y un aerosol nasal de carragenanos altera drásticamente el curso de la infección. [42; 44-49] De manera similar, se ha demostrado que las irrigaciones nasales con solución salina y agua neutra electrolizada son beneficiosas, [50; 51] así como un aerosol nasal de óxido nítrico (NO). [52]. De manera similar, el aerosol nasal de xilitol/extracto de semilla de pomelo (Xlear™) tiene actividad virucida contra el SARS-CoV-2 y es probable que sea beneficioso. [53-55]

## Quercetina

- **Dosificación y administración**

250–500 mg dos veces al día.

- **Mecanismos**

La quercetina es un fitoquímico vegetal (flavonoide) con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antivirales, anticoagulantes e inmunomoduladoras de amplio espectro. [56-63] La quercetina inhibe la replicación del SARS-COV-2 por varios mecanismos. [60; 63-65] Además, la quercetina inhibe los mastocitos, [66] y se ha demostrado que reduce la neuroinflamación. [67]

- **Precauciones y contraindicaciones**

La principal limitación de la quercetina suplementaria es su escasa solubilidad y baja absorción oral. [68] Una formulación a base de lecitina (Quercetin Phytosome®, Life Extension Bio-Quercetin) y una formulación de nanopartículas han mostrado una biodisponibilidad marcadamente mejorada. [69; 70] El fitosoma de quercetina (250-500 mg dos veces al día) ha mostrado resultados prometedores tanto en la prevención como en el tratamiento de la COVID-19 sintomática. [71; 72]

Debido a la posible interacción farmacológica entre la quercetina y la ivermectina, estos fármacos no deben tomarse simultáneamente (es decir, deben escalonarse por la mañana y por la noche). Consulte la Tabla 4 para ver un programa de medicación recomendado.

El uso de quercetina rara vez se ha asociado con hipotiroidismo. [73] El impacto clínico de esta asociación puede limitarse a aquellos individuos con enfermedad tiroidea preexistente o aquellos con tiroidismo subclínico. La quercetina debe usarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo y deben controlarse los niveles de TSH. **No se ha establecido la seguridad de la quercetina y los flavonoides en el embarazo y probablemente deberían evitarse.**

## ***Nigella sativa* (comino negro)**

- **Dosificación y administración**

Si usa semillas, tomar 80 mg/kg una vez al día (o 400 a 500 mg de aceite encapsulado dos veces al día) y miel 1 gr/kg una o dos veces al día.

- **Mecanismos**

Un estudio aleatorizado controlado con placebo demostró que la combinación de miel y *Nigella sativa* aceleró la recuperación, disminuyó la diseminación viral y redujo la mortalidad en pacientes con infección moderada y grave por COVID-19. [74] Además, cabe señalar que *Nigella sativa* es un ionóforo de zinc.[75]

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

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

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

## **Miel**

- **Dosificación y administración**

1 gr/kg una o dos veces al día.

- **Precauciones y contraindicaciones**

No le dé miel a los bebés (menores de 12 meses) ya que contiene la bacteria que causa el botulismo infantil.

## **Melatonina**

- **Dosificación y administración**

5-10 mg en la noche. [76-82] Se prefieren las preparaciones de liberación lenta o prolongada, ya que esto minimiza el riesgo de pesadillas.

- **Mecanismos**

La melatonina tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, inmuno-moduladores y metabólicos que probablemente sean importantes en la mitigación de las infecciones por COVID-19. [77-79]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Algunos pacientes son intolerantes a la melatonina y tienen sueños muy perturbadores y vívidos; en estos pacientes puede ser mejor comenzar con una tableta de liberación lenta de 1-2 mg y aumentar lentamente, según lo toleren.

La melatonina experimenta un importante metabolismo de primer paso en el hígado con marcadas variaciones individuales; esto explica el amplio requerimiento de dosificación.

## **Curcumina (cúrcuma)**

- **Dosificación y administración**

500 mg dos veces al día.

La curcumina tiene baja solubilidad en agua y el cuerpo no la absorbe bien; [83] en consecuencia, tradicionalmente se toma con leche entera y pimienta negra, que mejoran su absorción. Se recomiendan preparaciones o formulaciones de nano-curcumina diseñadas para mejorar la absorción. [84-87]

- **Mecanismos**

La curcumina, el ingrediente activo de la cúrcuma, tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Además, esta especia tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. [88-92]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Debido a la rara complicación de la lesión hepática (hepatitis), no se sugiere un tratamiento a largo plazo (> 14 días). [93]

## **Zinc**

- **Dosificación y administración**

75–100 mg/día. Tomar con Hidroxicloroquina (HCQ).

Los suplementos de zinc vienen en varias formas, incluido el sulfato de zinc, el citrato de zinc, el gluconato de zinc y el óxido de zinc.

## **Aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA)**

- **Dosificación y administración**

325 mg diarios (a menos que esté contraindicado).

- **Mecanismos**

La aspirina tiene efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, inmunomoduladores y antivirales. [94-96] La activación plaquetaria juega un papel importante en la propagación del estado protrombótico asociado con COVID-19. [97-99]

## Probióticos de Bifidobacterium

- **Dosificación y administración**

Probióticos como (p. ej., Daily Body Restore) junto con prebióticos (p. ej., XOS Prebiotic, Bio Nutrition Pre-Biotic) para normalizar el microbioma. Los probióticos sugeridos incluyen Megasporebiotic (Microbiome labs), TrueBifidoPro (US Enzymes) y yourgutplus+. [100]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Dependiendo de la marca, estos productos pueden tener un alto contenido de azúcar, lo que promueve la inflamación. Busque marcas sin azúcar añadida ni jaleas de frutas y elija productos con más de una cepa de lactobacilos y bifidobacterias. Trate de elegir probióticos que también sean libres de gluten, caseína y soja.

*Tabla 4. Esquema de Medicación Propuesto Para Tratamientos de Primera Línea*

	Desayuno	Almuerzo	Cena	Antes de dormir
Ivermectina		✓		
Hidroxiclороquina	✓		✓	
Enjuague bucal/ spray nasal	✓	✓	✓	
Quercitina	✓		✓	
Nigella Sativa		✓		
Melatonina				✓
Curcumina	✓		✓	
Zinc	✓		✓	
Aspirina	✓			
Probioticos		✓		
Vitamina C	✓		✓	
Oximetría de pulso	✓	✓	✓	

FUENTE: ELCCC

## Vitamina C

- **Dosificación y administración**  
500–1000 mg dos veces al día.

## Oximetría de pulso doméstico

- **Dosificación y administración**

Se recomienda a los pacientes que experimentan síntomas que controlen la saturación de oxígeno, debido a la hipoxia asintomática (sin dificultad para respirar).

Deben tomarse varias lecturas a lo largo del día y una tendencia a la baja debe considerarse preocupante. [101] Una desaturación inicial o ambulatoria por debajo del 94 % debe impulsar la consulta con el proveedor primario o de telesalud, o la evaluación en una sala de emergencias. [102]

Sugerimos la siguiente guía: [101]

- Sólo acepte valores asociados con una señal de pulso fuerte
  - Observe las lecturas durante 30 a 60 segundos para identificar el valor más común
  - Caliente las extremidades antes de tomar la medición
  - Utilice el dedo índice o medio
  - Quitar el esmalte de uñas del dedo en el que se toman las medidas.
- **Precauciones y contraindicaciones**  
Se deben reconocer las limitaciones de los oxímetros de pulso domésticos y se prefieren los dispositivos validados. [101]

## Tratamiento de las variantes de Omicrón que circulan actualmente

Se dispone de datos limitados sobre las implicaciones clínicas de las “subvariantes” de Omicron que circulan actualmente. Las subvariantes se están disparando a nivel mundial porque se propagan más rápido que otras subvariantes circulantes. Además, estas variantes han demostrado un "escape de neutralización", lo que significa que han evolucionado para escapar de los anticuerpos neutralizantes de infecciones previas o de la inyección de ARNm. [103] De hecho, la vacunación parece ser un factor de riesgo para la enfermedad sintomática.

Las variantes más nuevas parecen diferir clínicamente de las variantes anteriores debido a la aparición temprana de neumonía bacteriana. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que el riesgo de hospitalización y muerte es similar entre las variantes actuales y las variantes anteriores de omicrón (BA.1 y BA.2). [104; 105]

Si bien el enfoque de tratamiento óptimo para el paciente sintomático no está claro, es mejor estratificar el riesgo de los pacientes sintomáticos. Los factores de riesgo de hospitalización y muerte incluyen edad avanzada (más de 60 años), comorbilidades (especialmente obesidad y síndrome metabólico, mal estado ambulatorio, retraso en el tratamiento, dímero D alto), vacunación reciente y síntomas graves.

Nuestro enfoque durante la pandemia ha sido iniciar el tratamiento ante los primeros signos de infección y no retrasar el tratamiento en función de las pruebas de confirmación. Idealmente, todos los pacientes susceptibles deberían tener un kit "**Por si acaso**" disponible en casa.

Pacientes de alto riesgo:

- La combinación de **hidroxicloroquina (HCQ)** e **ivermectina**
- **Nattokinasa** 2000-4000 FU/día durante 15 días O **Apixaban** 5 mg al día durante 15 días O **Rivaroxaban** 10 mg al día durante 15 días. El uso escalonado de anticoagulantes solo debe considerarse en pacientes con bajo riesgo de sangrado. Además, el riesgo de hemorragia grave aumenta a medida que aumenta el número de fármacos anticoagulantes.
- **Espironolactona** 200 mg una vez al día durante 7 días (evitar en pacientes con insuficiencia renal).

**Si los síntomas no han mejorado notablemente al tercer día de tratamiento, se deben iniciar los siguientes medicamentos. NOTA: los médicos deben proporcionar los récipes para estos medicamentos en la primera visita.**

- **Prednisolona** 60 mg diarios durante 5 días.
- **Antibiótico Oral:**



- **Doxiciclina** 100 mg dos veces al día durante 5 días (la doxiciclina puede actuar sinérgicamente con la ivermectina y quizás sea el antibiótico de primera elección.) [11;17;106-109]; **O**
- **Azitromicina** (Z-pack) 500 mg el día 1, luego 250 mg al día durante 4 días; **O**
- **Amoxicilina/clavulanato** (Augmentin) tableta de 500 mg/125 mg dos veces al día durante 7 días.

## Tratamientos de Segunda Línea

### Nitazoxanida (NTZ)

- **Dosificación y administración**

Se demostró que 500 mg dos veces al día durante 5 días reducen la progresión de la enfermedad, la hospitalización y la muerte cuando se usan temprano en pacientes ambulatorios con enfermedad leve a moderada. [110; 111]

Debe tomarse con una comida (preferiblemente alimentos grasos) ya que esto mejora la absorción.

- **Mecanismos**

NTZ es un fármaco antiparasitario oral que tiene actividad contra muchos protozoos y helmintos y, al igual que la ivermectina, se ha demostrado que tiene efectos antivirales e inmunomoduladores. [112; 113] Al igual que la ivermectina, la NTZ tiene una actividad antiviral de amplio espectro que incluye el SARS-CoV-2. [113-116].

Se ha demostrado que la combinación de NTZ e ivermectina reduce la eliminación viral y la progresión de los síntomas en pacientes ambulatorios con COVID-19. [117; 118] La NTZ se debe considerar como una alternativa a la ivermectina o como parte de una combinación de múltiples fármacos que incluya la ivermectina. Además, dado que la NTZ y la ivermectina tienen diferentes modos de acción, es probable que estos dos medicamentos tengan efectos antivirales y antiinflamatorios sinérgicos. [114; 118; 119]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Cabe señalar que, si bien la NTZ es relativamente barata en la mayor parte del mundo, es muy costosa en los Estados Unidos y, por lo tanto, se ha trasladado a tratamientos de segunda línea.

## Vitamina D.

- **Dosificación y administración**

Para pacientes con infección aguda por COVID-19, se sugiere CALCIFEDIOL según la dosis que se indica en la Tabla 5 (**se sugiere CALCIFEDIOL y no vitamina D3 o calcitriol**).

- **Mecanismos**

La vitamina D3 requiere hidroxilación en el hígado para convertirse en 25(OH)D, lo que provoca un retraso de unos 3-4 días. [120] Esto puede explicar la falta de beneficio de la vitamina D3 en pacientes con COVID-19 grave. [121] 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. [122-126]

- **Precauciones y contraindicaciones**

**No recomendamos el uso de calcitriol**, [1,25(OH)2D], 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. [127]

## Complejo de Vitaminas B.

### N-acetilcisteína (NAC)

- **Dosificación y administración**

600-1200 mg por vía oral dos veces al día.

- **Mecanismos**

NAC es el precursor del glutatión reducido. NAC penetra en las células donde se desacetila para producir L-cisteína, promoviendo así la síntesis de GSH. [128] Con base en una amplia variedad de mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores, la administración oral de NAC probablemente desempeñe un papel coadyuvante para atenuar la gravedad de la COVID-19. [128-133] Varios estudios demostraron que la NAC se absorbe bien en el intestino y que la suplementación con NAC es eficaz para aumentar los niveles de GSH.

- **Precauciones y contraindicaciones**

El glutatión oral se absorbe mal y generalmente no se recomienda. [134; 135] Sin embargo, el acetil glutatión es más lipófilo que el glutatión, lo suficiente como para que las células lo absorban intacto, y se ha demostrado que aumenta rápidamente los

niveles de GSH intracelular. Un suplemento combinado que contiene acetil glutatión, NAC y vitamina C puede mejorar la biodisponibilidad del glutatión. Además, se ha demostrado que el glutatión liposomal aumenta los niveles tisulares, la capacidad antioxidante y la función inmunitaria. [136]

*Tabla 5. Un Régimen de Calcifediol\* (una dosis simple) Para Elevar Rápidamente la 25(OH) D Sérica por encima de 50 ng/mL*

USO DE UN RÉGIMEN DE CALCIFEDIOL \* PARA ELEVAR RÁPIDAMENTE LA CONCENTRACIÓN DE 25(OH) D EN SUERO POR ENCIMA DE 50 NG/ML (125 NMOL/L) EN EMERGENCIAS MÉDICAS (ES DECIR, PARA ELEVAR LOS NIVELES EN SUERO EN CUATRO HORAS). \*\* UNA DOSIS ORAL ÚNICA BASADA EN EL PESO CORPORAL SE CALCULA: 0,014 MG/KG DE PESO CORPORAL.

<b>Peso (Libras)</b>	<b>Peso (Kgs)</b>	<b>Calcifediol (mg)#</b>	<b>Si el Calcifediol no está disponible, un bolo de vitamin D<sub>3</sub> de ##</b>
8 - 14	4 - 6	0,05	20.000
15 – 21	7 – 10	0,1	40.000
22 – 30	10 – 14	0,15	60.000
31 – 40	15 – 18	0,2	80.000
41 – 50	19 – 23	0,3	100.000
51 – 60	24 – 27	0,4	150.000
61 – 70	28 – 32	0,5	200.000
71 – 85	33 – 39	0,6	240.000
86 – 100	40 – 45	0,7	280.000
101 – 150	46 – 68	0,8	320.000
151 – 200	69 – 90	1,0	400.000
201 – 300	91 – 136	1,5	600.000
>300	> 137	2,0	800.000

FUENTE: SJ WIMALAWANSA (CON PERMISO) [159]

\* CALCIFEDIOL [VITAMINA D3 PARCIALMENTE ACTIVADA, 25(OH) D]. \*\* UTILICE LO ANTES POSIBLE EN PERSONAS CON COVID-19, SEPSIS, ENFERMEDAD DE KAWASAKI, SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO, SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA, QUEMADURAS Y DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN EL EMBARAZO TEMPRANO Y OTRAS EMERGENCIAS CLÍNICAS. # LA MEDICIÓN (O LA CONCENTRACIÓN) DE 25(OH) D SÉRICA NO ES NECESARIA. ## SI NO SE DISPONE DE CALCIFEDIOL, SE ADMINISTRA LA DOSIS EQUIVALENTE DE VITAMINA D, PREFERIBLEMENTE EN DOSIS DIVIDIDAS EN UN DURANTE DE TRES A CINCO DÍAS. INDEPENDIENTEMENTE DEL RÉGIMEN UTILIZADO, SE NECESITA UNA DOSIS DE MANTENIMIENTO DE SEGUIMIENTO DIARIO O SEMANAL DE VITAMINA D COMO SE DESCRIBE EN EL TEXTO.

## Ácidos grasos Omega-3

- **Dosificación y administración**

Vascepa (Ácido etil-eicosapentaenoico) 4 gr diarios o Lovaza (EPA/DHA) 4 gr diarios; alternativa DHA/EPA 4 gr al día.

- **Mecanismos**

Los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias y juegan un papel importante en la resolución de la inflamación. Los ácidos grasos omega-3 reprograman los macrófagos/monocitos de un fenotipo M1 a un fenotipo M2, [137-139], lo cual es fundamental en el manejo de la COVID-19. Además, los ácidos grasos Omega-3 pueden tener propiedades antivirales. [140-144]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Los comprimidos de Vascepa y Lovaza deben tragarse y no pueden triturarse, disolverse ni masticarse.

## Fluvoxamina

- **Dosificación y administración**

25-50 mg dos veces al día durante 1 semana. [145-152] **Debido a los efectos secundarios graves que se describen a continuación, este medicamento no debe recetarse para la COVID durante más de dos semanas.**

- **Mecanismos**

Este inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) puede considerarse en pacientes con síntomas más graves/enfermedad más avanzada. La fluvoxamina activa los receptores sigma-1 disminuyendo la producción de citoquinas. [145; 146] Además, la fluvoxamina reduce la captación de serotonina por las plaquetas, disminuye la liberación de serotonina después de la agregación plaquetaria, reduce la liberación de histamina de los mastocitos, interfiere con el tráfico lisosomal del virus e inhibe la degradación de la melatonina. [153; 154]

El uso de antidepresivos se ha asociado con un menor riesgo de intubación y muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19. [148; 149; 155; 156] La fluoxetina (Prozac; 20-40 mg diarios) tiene actividad contra el receptor sigma-1 y es una alternativa en caso de que no se disponga de fluvoxamina. [157]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Algunas personas a las que se les receta fluvoxamina experimentan una ansiedad aguda que puede convertirse en manía. Este efecto secundario grave puede ocurrir después de la primera dosis. [158] Se debe advertir a los pacientes a los que se les recetó este medicamento acerca de este efecto secundario y se los debe monitorear cuidadosamente para evitar que se intensifique hacia un comportamiento suicida o violento.

## Tratamientos Opcionales (y Aquellos de Beneficio Poco Claro)

**Opcional: Terapia anti-androgénica.** Múltiples estudios clínicos respaldan la idea de que los andrógenos exacerban el COVID-19 y que la terapia anti-androgénica mejora los resultados clínicos. Los andrógenos aumentan la infectividad del SARS-CoV-2 al promover la expresión de la proteasa transmembrana (TMPRSS2) que prepara la proteína viral de espiga de entrada. [160] Además, los andrógenos son pro-inflamatorios. [161]

Se debe considerar la terapia anti-andrógena en pacientes gravemente enfermos, aquellos que son tratados tarde en el curso de su enfermedad y pacientes con comorbilidades graves.

Tanto en hombres como en mujeres, se ha demostrado que los anti-andrógenos dutasterida, proxalutamida y espironolactona reducen el tiempo de eliminación viral, mejoran el tiempo de recuperación y reducen la hospitalización (pacientes ambulatorios), así como también reducen la mortalidad en pacientes hospitalizados. [162-168]

**La espironolactona es el antiandrógeno de elección** (tanto en hombres como en mujeres). La espironolactona tiene efectos pleiotrópicos en COVID-19, incluidos antiandrógenos, antiinflamatorios, antifibróticos y restaura el RAAS (angiotensina 1-7). [169-172] La dosis antiandrogénica óptima de espironolactona parece ser de 100 mg dos veces al día.

Los inhibidores de la 5-alfa reductasa **dutasterida o finasterida** son agentes antiandrógenos de segunda línea (tanto en hombres como en mujeres). Estos

medicamentos bloquean la conversión de testosterona a la hormona dihidrotestosterona biológicamente más activa. **Finasterida** tiene una vida media muy corta de 6 horas, en comparación con 5 semanas para **dutasterida**. [173; 174]

Tanto la espironolactona como la dutasterida disminuyen la expresión de TMPRSS [175] La dutasterida se ha utilizado en mujeres con alopecia y se ha informado que es segura [176; 177] Sin embargo, **este agente DEBE evitarse en mujeres embarazadas**. Recomendamos dutasterida 2 mg el día 1, seguido de 1 mg durante 10 días.

**Opcional: Famotidine** 40 mg dos veces al día (reducir la dosis en pacientes con disfunción renal) [178-184].

**Opcional: Diente de león** (*Taraxacum officinale*). La raíz, la flor y las hojas del diente de león contienen una variedad de fitoquímicos que tienen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, hipolipidémicas, antimicrobianas y anticoagulantes. [185; 186] Un estudio in vitro demostró que un extracto de hoja de diente de león alteró la unión de la proteína espiga del SARS-CoV-2 al receptor ACE-2 [187] Por lo tanto, el extracto de diente de león parece tener un beneficio teórico para la prevención y el tratamiento temprano del COVID-19. Sin embargo, no hay datos clínicos que apoyen esta hipótesis.

La Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia recomienda una dosis de 4-10 gr tres veces al día (20-30 mg/ml en agua caliente). [188] Tenga en cuenta que el extracto de diente de león se

considera contraindicado en personas con enfermedad hepática y biliar, obstrucción del conducto biliar, cálculos biliares, colangitis y úlcera péptica activa. [188] Además, el diente de león es rico en potasio y debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

**Beneficio incierto: bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA)** como Losartan 50-100 mg diarios (reducir a 25-50 mg con insuficiencia renal) o Telmisartan 40-80 mg dos veces al día (reducir a 40 mg diarios/dos veces al día con insuficiencia renal). [296-298]

El SARS-CoV-2 se une al receptor ACE-2 con la internalización del receptor y la disminución de la actividad de ACE-2. Esto da como resultado un aumento de los niveles circulantes de angiotensina II, con niveles reducidos del vasodilatador angiotensina 1-7. Se ha demostrado que los niveles elevados de angiotensina II se asocian linealmente con la carga viral y la lesión pulmonar. [299]

El papel de los BRA en pacientes con COVID-19 es controvertido, ya que los estudios clínicos han producido resultados contradictorios. [189;190] Sin embargo, se debe tener en cuenta que los BRA pueden actuar de forma sinérgica con las estatinas. [302] **Los BRA están contraindicados en el embarazo.**

**Beneficio poco claro: corticosteroides inhalados (budesonida).** Sin embargo, dos ECA recientes demostraron una mejoría sintomática más rápida en pacientes ambulatorios con COVID-19 tratados con budesonida inhalada, sin diferencias en la tasa de hospitalización. [191; 192] Cabe señalar que ambos estudios fueron abiertos (sin placebo en el brazo de control) y que el criterio principal de valoración fue subjetivo (tiempo hasta la resolución de los síntomas).

Los corticosteroides regulan a la baja la expresión de interferones (las defensas antivirales primarias del huésped) y regulan a la baja la expresión de ACE-2 (nocivo). Adicionalmente, dos estudios a nivel poblacional sugieren que los corticosteroides

inhalados pueden aumentar el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19. [193;194] En un ECA más reciente, el corticoesteroide inhalado **ciclesonida** no logró el criterio principal de valoración de la eficacia de reducir el tiempo hasta el alivio de todos los síntomas relacionados con el COVID-19[195] Según estos datos, no está claro el papel de los corticosteroides inhalados en la fase inicial del COVID-19.

**Beneficio poco claro (es mejor evitarlo)**

**Colchicina:** 0,6 mg de colchicina dos veces al día durante 3 días, luego reducir a 0,6 mg al día durante un total de 30 días. En el estudio COLCORONA, la colchicina redujo la necesidad de hospitalización (4,5% vs 5,7%) en pacientes de alto riesgo. [196] La colchicina se relacionó con un mayor riesgo de efectos secundarios, sobre todo diarrea y embolia pulmonar. Cabe señalar que en el ensayo RECUPERACIÓN, la colchicina no logró demostrar un beneficio de supervivencia en pacientes hospitalizados. Debido a las interacciones farmacológicas potencialmente graves con la ivermectina (y otros inhibidores de la CYP 3A4 y la glicoproteína p), así como con las estatinas, [197] junto con su beneficio marginal, es mejor evitar la colchicina.

**No recomendado. Anticuerpos monoclonales.**

El uso de anticuerpos monoclonales dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas se asoció anteriormente con una modesta reducción de la hospitalización, sin beneficio en la mortalidad. Casi todos los anticuerpos monoclonales en uso actual no tienen actividad contra la variante Omicron.

**No recomendado: Molnupiravir.** Este es un fármaco mutagénico 'farmacéutico reciclado' que parece tener poca función en el tratamiento del COVID-19.[198-201] Los datos de la inscripción del análisis posterior al íterin demostraron que hubo menos pacientes con placebo que fueron hospitalizados o murieron durante el día 29 versus pacientes que recibieron la intervención (4,7 vs 6,2 %, respectivamente).[202]

**No recomendado: Paxlovid.** En el estudio "principal" de Pfizer que probó Paxlovid en pacientes ambulatorios no vacunados con enfermedad sintomática, se informó que la progresión de la enfermedad fue menor en el brazo de Paxlovid. [203] En un estudio de seguimiento posterior a la comercialización, Paxlovid demostró ser ineficaz en pacientes menores de 65 años y en aquellos que fueron vacunados. [204] Además, las infecciones de rebote (una vez que se suspende el medicamento) parecen comunes con Paxlovid

(esto no ocurre con la ivermectina o la hidroxiclороquina). [205] En un ECA prospectivo, Paxlovid fue ineficaz para la prevención de la infección sintomática por COVID en los contactos de un hogar (Además, en un comunicado de prensa de junio de 2022, Pfizer declaró que suspenderá el uso de Paxlovid para "pacientes de riesgo estándar". Paxlovid tiene numerosas interacciones farmacológicas y aún no se ha establecido la utilidad y seguridad de este fármaco.



## Referencias

1. 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];
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Chamie J. Real-World evidence: The case of Peru, casualty between Ivermectin and COVID-19 infection fatality rate. *ResearchGate* 2020.
15. 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.
16. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* 2020; 34:3023-3026.
17. 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.

18. 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.
19. Dayer MR. Coronavirus (2019-nCoV) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs, bioinformatic study. Preprints 2020.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Wehbe Z, Wehbe M, Iratni R, Pintus G, Zaraket H. Repurposing Ivermectin for COVID-19: Molecular aspects and therapeutic possibilities. *Front Immunol* 2021; 12:663586.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Parvez SA, Saha MK, Araf Y, Islam T, Ohtsuki G. Insights from a computational analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant: Host-pathogen interaction, pathogenicity, and possible therapeutics. *medRxiv* 2022.
29. McCullough PA, Alexander PE, Armstrong R, Arvinte C, Bain AF, Bartlett RP et al. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2020; 21:517-530.
30. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch HA. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization, and death: Meta-analysis. *medRxiv* 2020.
31. McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, Lerma E, Tumlin J, Wheelan KR et al. Pathophysiological basis and rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Am J Med* 2021; 134:16-22.
32. Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, High-Risk Covid-19 patients that should be ramped-up immediately as key to the pandemic crisis. *Am J Epidemiol* 2020; 189:1218-1226.
33. Willett BJ, Grove J, MacLean OA, Willkie C, Logan N. The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism. *medRxiv* 2021.

34. Wessel L. "its a nightmare". How Brazilian scientists became ensnared in chloroquine politics. Researchers accused of killing patients after using a high dose to treat coronavirus infections. <https://www.science.org/content/article/it-s-nightmare-how-brazilian-scientists-became-ensnared-chloroquine-politics> [ 2020 [cited 21 A.D. Oct. 20];
35. Merchant HA. CoViD-19: An early intervention therapeutic strategy to prevent developing a severe disease as an alternative approach to control the pandemic. medRxiv 2021.
36. Baxter AL, Schwartz KR, Johnson RW, Srinivasa AS. Rapid initiation of nasal saline irrigation: hospitalizations in COVID-19 patients randomized to alkalization or povidone-iodine compared to a national dataset. medRxiv 2021.
37. Seet RC, Quek AM, Ooi DS, Sengupta S, Koo CY. Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: an open-label randomized trial. Int J Infect Dis 2021.
38. Vergara-Buenaventura A, Castro-ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2020; 58:924-927.
39. Seneviratne CJ, Balan P, Ki KK, Udawatte NS, Lai D. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: Randomized controlled trial in Singapore. Infection 2020; 49:305-311.
40. Frank S, Brown SM, Capriotti JA, Westover JB, Pelletier JS. In vitro efficacy of a providone-iodine nasal antiseptic for rapid inactivation of SARS-CoV-2. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146:1054-1058.
41. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, Glennly AM, McBain AJ, Schilder AG. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays to protect healthcare workers when undertaking aerosol-generating procedures (AGPs) on patients without suspected or confirmed COVID-19 infection (Review). Cochrane Database of Syst Rev 2020; 9:CD013628.
42. Meister TL, Briggemann Y, Todt D, Muller JA, Grob R. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. J Infect Dis 2020; 222:1289-1292.
43. Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. Dermatology 2002; 204 (suppl 1):37-41.
44. Choudhury IM, Shabnam N, Ahsan T, Kabir S, Ahsan SM. Effect of 1% povidone iodine mouthwash/gargle, nasal and eye drop in COVID-19 patient. Bioresearch Communications 2021; 7.
45. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmullner R, Grassauer A. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. Respiratory Research 2010; 11:108.
46. Koenighofer M, Lion T, Bodenteich A, Grassauer A, Unger H, Mueller CA. Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2014; 9:57.
47. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of Iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. Respiratory Research 2022; 16:121.

48. Leibbrandt A, Meier C, König-Schuster M, Weinmullner R, Kalthoff D, Graf P et al. Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of Influenza A virus infection. *PLoS ONE* 2010; 5:e14320.
49. Hemila H, Chalker E. Carrageenan nasal spray may double the rate of recovery from coronavirus and influenza virus infections: Re-analysis of randomized trial data. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9:e00810.
50. Baxter AL, Schwartz KR, Johnson RW, Swartout KM. Rapid initiation of nasal saline irrigation to reduce severity in high-risk COVID+ outpatients. *Ear, Nose & Throat Journal* 2022.
51. Gutierrez-Garcia R, De La Cerda-Angeles JC, Cabrera-Licona A, Delgado-Encisco I. Nasopharyngeal and oropharyngeal rinses with neutral electrolyzed water prevents COVID-19 in front-line health professionals: A randomized, open-label, controlled trial in a general hospital in Mexico City. *Biomedical Reports* 2022; 16:11.
52. Winchester S, John S, Jabbar K, John I. Clinical efficacy of nitric oxide nasal spray (NONS) for the treatment of mild COVID-19 infection. *J Infect* 2021; 83:260-262.
53. Go CC, Pandav K, Sanchez-Gonzalez MA, Ferrer G. Potential role of Xylitol plus grapefruit seed extract nasal spray solution in COVID-19: Case Series. *Cureus* 2023; 12:e11315.
54. Ferrer G, Betancourt A, Go CC, Cazquez h, Westover JB, Cagno V. A nasal spray solution of grapefruit seed extract plus Xylitol displays virucidal activity against SARS-CoV-2 in Vitro. *bioRxiv* 2023.
55. Saric B, Tomic N, Kalajdzic A, Pojskic N, Pojskic L. In silico analysis of selected components of grapefruit seed extract against SARS-Co\_v2 main protease. *The EuroBiotech Journal* 2021; 5:5-12.
56. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm* 2021; 18:3.
57. Valentova K, Vrba J, Bancirova M, Ulrichova J. Isoquercitrin: Pharmacology, toxicology, and metabolism. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 68:267-282.
58. Leyva-Lopez N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambriz-Perez D. Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *Int J Mol Sci* 2016; 17:921.
59. Karimi A, Naeini F, Azar VA, Hasanzadeh M. A comprehensive systematic review of the therapeutic effects and mechanisms of action of quercetin in sepsis. *Phytomedicine* 2021; 86:153567.
60. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibitions of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2020; 35:145-151.
61. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* 2016; 8:8030167.
62. Nair MP, Kandaswami C, Mahajan S, Chadha KC, Chawda R, Nair H. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (INF) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 2020; 1593:29-36.
63. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Di Pierro F. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phytotherapy Research* 2020.
64. Agrawal PK, Agrawal C, Blunden G. Quercetin: Antiviral significance and possible COVID-19 integrative considerations. *Natural Product Communications* 2020; 15:1-10.

65. Chen L, Li J, Luo C, Liu H, Xu W, Chen G. Binding interaction of quercetin-3-B-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2020; 14:8295-8306.
66. Weng Z, Zhang B, Asadi S, Sismanopoulos N, Butcher A. Quercetin is more effective than cromolyn in blocking human mast cell cytokine release and inhibits contact dermatitis and photosensitivity in humans. *PloS ONE* 2012; 7:e33805.
67. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-1488.
68. Rich GT. Towards an Understanding of the Low Bioavailability of Quercetin: A Study of Its Interaction with Intestinal Lipids. *Nutrients* 2017; 9(2).
69. Riva A, Ronchi M, Petrangolini G, Bosisio S, Allegrini P. Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome, a new delivery system based on food grade lecithin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2019; 44:169-177.
70. Wang W, Sun C, Mao L, Ma P, Liu F, Yang J. The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends in Food Science & Technology* 2016; 56:21-38.
71. Rondanelli M, Perna S, Gasparri C, Petrangolini G, Cavioni A, Peroni G. Promising effects of a 3-month period of quercetin phytosome supplementaion in the prevention of symptomatic COVID-19 disease in healthcare workers: A pilot study. *Life* 2022; 12:66.
72. DiPierro F, Derosa G, Maffioli P, Togni S, Riva A. Possible therapeutic effects of adjuvant Quercetin supplementation against early stage COVID-19 infection:A prospective, randomized, controlled, and open-label study. *International journal of general medicine* 2021; 14:2359-2366.
73. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, Rigby AS, Chapman T. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 96:1422-1449.
74. Ashraf S, Ashraf S, Ashraf M, Imran MA, Kalsoom L, Siddiqui UN et al. Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial. *medRxiv* 2021.
75. Rahman MT. Potential benefits of combination of Nigella Sativa and Zn supplements to treat COVID-19. *Journal of Herbal Medicine* 2020; 23:100382.
76. 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.
77. 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.
78. Ramiall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.
79. 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.

80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2019; 15:705-733.
84. Moballegh Nasery M, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Tavakol S et al. Curcumin delivery mediated by bio-based nanoparticles: A review. *Molecules* 2020; 25:689.
85. Valizadeh H, Danshina S, Gencer MZ, Ammari A, Sadeghi A, Aslani S. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology* 2020; 89:107088.
86. Ahmadi R, Salari S, Reihani H, Eslami S. Oral nano-curcumin formulation efficacy in the management of mild to moderate outpatient COVID-19: A randomized triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Food Science & Nutrition* 2021; 9:4068-4075.
87. Rahimi HR, Nedaeinia R, Shamloo AS, Nikdoust S. Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations. *AJP* 2016; 6:383.
88. Rattis BA, Ramos SG, Celes MR. Curcumin as a potential treatment for COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 21:675287.
89. Chai YS, Chen YQ, Lin SH, Xie K, Wang CJ, Yang YZ. Curcumin regulates the differentiation of naive CD4+ T cells and activates IL-10 immune modulation against acute lung injury in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2020; 125:109946.
90. Thimmulappa RK, Mudnakudu-Nagaraju KK, Shivamallu C, Bhojraj S. Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. *Heliyon* 2021; 7:e06350.
91. Jena AB, Kanungo N, Nayak V, Chainy GB. Catechin and curcumin interact with S protein of SARS-CoV2 and ACE2 of human cell membrane: insights from computational studies. *Scientific Reports* 2021; 11:2043.
92. Somi VK, Mehta A, Ratre YK, Tiwari AK, Amit A. Curcumin, a traditional spice component, can hold promise against COVID-10? *Eur J Pharmacol* 2020; 886:173551.
93. Halegoua-Demarzio D, Navarro V, Ahmad J, Avula B, Barnhart H, Barritt AS et al. Liver injury associated with tumeric - A growing problem: Ten cases from the drug-induced liver injury network [DILIN]. *Am J Med* 2022.
94. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs* 2020.
95. Muller C, Karl N, Ziebuhr J, Pleschka S. D,L-lysine acetylsalicylate + glycine impairs coronavirus replication. *J Antivir Antiretrovir* 2020.

96. 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.
97. Varatharajah N. COVID-19 CLOT: What is it? Why in the lungs? Extracellular histone, "auto-activation" of prothrombin, emperipolesis, megakaryocytes, "self-association" of Von Willebrand factor and beyond. *Preprints* 2020.
98. Cloutier N, Allaey S, Marcoux G, Machius KR, Mailhot B. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *PNAS* 2018;E1550-E1559.
99. 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.
100. Thomas R, Aldous J, Forsyth R, Chater A, Williams M. The influence of a blend of probiotic *Lactobacillus* and prebiotic inulin on the duration and severity of symptoms among individuals with COVID-19. *Infect Dis Diag Treat* 2022; 5:12.
101. Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home: Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Thorac Med* 2020.
102. Jouffroy R, Jost D, Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:313.
103. Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J. Neutralization escape by SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.12.1, BA.5, and BA.5. *N Engl J Med* 2022.
104. Davies MA, Morden E, Rosseau P, Arendse J, Bam JL, Cloete K et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA.4 and BA.5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv* 2022.
105. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M. Clinical severity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 lineages in South Africa. *Research Square* 2022.
106. Chowdhury AT, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Dan G. A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. *EJMO* 2021; 5:63-70.
107. 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.
108. Mahmud R, Rahman M, Alam I, Ahmed KG, Kabir H, Sayeed SK et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *J Int Med Res* 2021; 49:1-14.
109. 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.
110. Rossignol JF, Bardin MC, Oaks JB, Bostick BG, Vora KN. Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. *medRxiv* 2021.
111. 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. *Future Microbiology* 2021.

112. Hong SK, Kim HJ, Song CS, Choi IS, Lee JB. Nitazoxanide suppresses IL-6 production in LPS-stimulated mouse macrophages and TG-injected mice. *International Immunopharmacology* 2012; 13:23-27.
113. Rossignol JF. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* 2014; 110:94-103.
114. Padmanabhan S, Padmanabhan K. The devil is in the dosing- targeting the interferon pathway by repositioning Nitazoxanide against COVID-19. *Research Square* 2021.
115. Cao J, Forrest CJ, Zhang X. A screen of the NIH clinical collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res* 2015; 114:1-10.
116. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health* 2016; 9:227-230.
117. Cadeiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J. Early COVID-19 therapy with azithromycin plus nitazoxanide, ivermectin or hydroxychloroquine in outpatient settings significantly reduced symptoms compared to known outcomes in untreated patients. *New Microbes and New Infections* 2021; 43:100915.
118. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany AH, Hewidy AA. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93:3176-3183.
119. Piacentini S, La Frazia S, Riccio A, Pedersen JZ, Topai A, Nicolotti O. Nitazoxanide inhibits paramyxovirus replication by targeting the Fusion protein folding: role of glycoprotein-specific thiol oxidoreductase ERp57. *Scientific Reports* 2018; 8:10425.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Nogues X, Overjero D, Pineda-Moncus M, Bouillon R. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *medRxiv* 2021.
125. Loucera C, Pena-Chilet M, Esteban-Medina M, Villegas R, Tunes 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.
126. Henriquez MS, de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients* 2020; 12:1617.
127. 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.
128. 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.



129. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16:1047-1055.
130. 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.
131. 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).
132. Altay O, Arif M, Li X, Yang H, Aydin M, Alkurt G. Combined metabolic activators accelerates recovery in mild-to-moderate COVID-19. *Adv Sci* 2021;202101222.
133. 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.
134. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual for of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biology* 2015; 6:198-205.
135. Allen J, Bradley RD. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2011; 17:827-833.
136. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72:105-111.
137. Gutierrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20:5028.
138. Titos E, Rius B, Gonzalez-Periz A, Lopez-Vicario C, Arroyo V, Claria J. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol* 2021; 187:5408-5418.
139. Yoshihara T, Shimada K, Fukao K, Sai E, Matsumori R, Alshahi H. Omega 3 polyunsaturated fatyy acids suppress the development of aortic aneurysms through the inhibition of macrophage-mediated inflammation. *Circ J* 2015; 79:1470-1478.
140. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM, Panigrahy D. Eicosanoids. The overlooked storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol* 2020.
141. Das UN. Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res* 2020; 51:282-286.
142. Shakoor H, Feehan J, Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC. Immune-boosting role of vitamins D,C,E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19. *Maturitas* 2020.
143. Lee CR, Zeldin DC. Resolvin infectious inflammation by targeting the host response. *N Engl J Med* 2015; 373:2183-2185.
144. Serhan CN. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510:92-101.
145. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Nicol GE, Miller JP. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatientns with symptomatic COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020.

146. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases* 2021.
147. Hamed MG, Hagaga RS. The possible immunoreulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients. *Medical Hypotheses* 2020; 144:110140.
148. Hoertel N, Sanchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Molecular Psychiatry* 2021.
149. Zimering MB, Razzaki T, Tsang T, Shin JJ. Inverse association between serotonin 2A receptor antagonist medication use and mortality in severe COVID-19 infection. *Endocrinol Diabetes Metab J* 2020; 4:1-5.
150. 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.
151. 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.
152. Lee TC, Vigod S, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ. Fluvoxamine for outpatient COVID-19 to prevent hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2021; 5:e226269.
153. 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.
154. Hartter S, Wang X, Weigmann H, Friedberg T, Arand M. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacology* 2021; 21:167-174.
155. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? *JAMA Network Open* 2021; 4:e2136510.
156. 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.
157. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 2014; 727:167-173.
158. 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.
159. Wimalawansa SJ. Rapidly increasing serum 25(OH)D boosts immune system, against infections - Sepsis and COVID-19. *Nutrients* 2022; 14:2997.
160. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov* 2020; 4:1310-1325.

161. Marik PE, DePerrior SE, Ahmad Q, Dodani S. Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes. *Journal of Investigative Medicine* 2021; 69:814-818.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Wambier CG, Lin EM, Cadegiani FA, Goren A, Nau GJ. Accelerated viral clearance and symptom resolution in symptomatic COVID-19 outpatients treated with antiandrogens. *medRxiv* 2021.
166. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J. An open-label prospective observational study of antiandrogen and non-antiandrogen early pharmacological approaches in females with mild-to-moderate COVID-19. The PreAndroCoV Female trial. *medRxiv* 2021.
167. McCoy J, Cadegiani FA, Wambler CG, Herrera S, Goren A. 5-alpha-reductase inhibitors are associated with reduced frequency of COVID-19 symptoms in males with androgenic alopecia. *JEADV* 2021; 35:e243-e246.
168. Goren A, Wambler CG, Herrera S, McCoy J, Gioia F. Anti-androgens may protect against severe COVID-19 outcomes: results from a prospective cohort of 77 hospitalized men. *JEADV* 2021; 35:e13-e15.
169. Liadet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Crit Care* 2020; 24:318.
170. Kotfis K, Lechowicz K, Drozdal S, Wojdacz TK, Grywalska E. COVID-19-The potential beneficial therapeutic effects of spironolactone during SARS-CoV-2 infection. *Pharmaceuticals* 2021; 14:71.
171. Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An anti-androgenic and anti-hypertensive drug that may provide protection against the novel Coronavirus (SARS-CoV-2) induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) in COVID-19. *Frontiers in Medicine* 2020; 7:453.
172. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG. Spironolactone may provide protection from SARA-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Medical Hypotheses* 2020; 143:110112.
173. Wambier CG, de Pina Almeida Prado Junior B, Pereira CS, Foss NT. Brazilian blood donation eligibility criteria for dermatologic patients. *An Bras Dermatol* 2021; 87:590-595.
174. 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.

175. Samuel RM, Majd H, Richter MN, Ghazizadeh Z, Navickas A, Ramirez JT. Androgen signaling regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *Cell Stem Cell* 2020; 27:876-889.
176. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2016; 5:CD007628.
177. Seale LR, Eglini AN, McMichael AJ. Side effects related to 5 alpha-reductase inhibitor treatment of hair loss in women: A review. *J Drugs Dermatol* 2016; 15:414-419.
178. 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.
179. 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.
180. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients. *Am J Gastroenterol* 2020.
181. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and mechanisms. *Research Square* 2020.
182. Sethia R, Prasad M, Mahapatra SJ, Nischal N, Soneja M. Efficacy of famotidine for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.
183. Shoaibi A, Fortin S, Weinstein R, Berlin JA. Comparative effectiveness of famotidine in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
184. Yeramaneeni 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.
185. Gonzalez-Castejon M, Visioli F, Rodrigues-Casado A. Diverse biological activities of dandelion. *Nutr Rev* 2012; 70:534-547.
186. Olas B. New perspectives on the effect of dandelion, its food products and other preparations on the cardiovascular system and its diseases. *Nutrients* 2022; 14:1350.
187. Tran HT, Gigl M, Le NP, Dawid C, Lamy E. In Vitro effect of *Taraxacum officinale* leaf aqueous extract on the interaction between ACE2 cell surface receptor and SARS-CoV-2 spike protein D614 and four mutants. *Pharmaceuticals* 2021; 14:1055.
188. "Taraxaci folium" and "taraxaci radix". Monography on the Medicinal Uses of Plant Drugs. End.ed., 499-504. 2003. Stuttgart, Germany, Thieme.
189. Puskarich MA, Ingraham NE, Merck LH, Driver BE, Wacker DA, Black LP. Effect of losartan on hospitalized patients with COVID-19-induced lung injury: A randomized clinical trial. *medRxiv* 2021.
190. 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.
191. Yu LM, Bafadhel M, Doeward J, Hayward G. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *Lancet* 2021; 398:843-855.
192. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Resp Med* 2021.

193. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morten CE, Bhaskaran K, Brown JP. Inhaled corticosteroids use and the risk of COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: An OpenSAFELY analysis. medRxiv 2020.
194. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Young D, Tan PS, Clift AK. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Resp Med* 2021.
195. Clemency BM, Varughese R, Morse CG, Koster DJ, Blaiss MS. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021.
196. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *Lancet Resp Med* 2021.
197. 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.
198. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, Kokic G. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural and Molecular Biology* 2021; 28:740-746.
199. Malone B, Campbell EA. Molnupiravir: coding for a catastrophe. *Nature Structural and Molecular Biology* 2021; 28:706-711.
200. Menendez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. *J Biol Chem* 2021; 297:100867.
201. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BM. B-D-N-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis* 2021; 224:415-419.
202. Jayk Bernal A, da silva G, Musungaie DB, Kovalchuk A, Brown ML, Assaid C. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2021.
203. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W. Oral Nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2022.
204. Arbel R, Sagy YW, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R et al. Oral nirmatrelvir and severe COVID-19 outcomes during the Omicron surge. *Research Square* 2022.
205. Gupta K, Strymish J, Stack G, Chames M. Rapid relapse of symptomatic SARS-CoV-2 infection following early suppression with Nirmatrelvir/Ritonavir. *Research Square* 2022.