

Artículo de Opinión

Los Art. de Opinión representan la opinión de el/los autor/es, no necesariamente las del Comité Editorial de la Revista FAC.

La batalla en el tratamiento del COVID 19. Propuesta de la Triple Terapia Temprana (TTT). Un nuevo paradigma. The battle in the treatment of COVID 19.

Proposal of the Triple Early Therapy (TTT). A new paradigm.

Juan Muntaner¹, Héctor Lucas Luciardi¹, Raúl Altman^{1,2}.

1. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. 2. Centro de Trombosis de Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 18 de Octubre de 2020

Aceptado después de revisión

el 19 de Noviembre de 2020

www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

COVID-19.

Respuesta inmunoinflamatoria.

Triple terapia.

Tratamiento temprano.

Keywords:

COVID-19.

Immunoinflammatory response.

Triple therapy.

Early treatment.

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

INFLAMACIÓN Y PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL COVID-19

El SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped al unirse a la angiotensina-enzima convertidora 2 (ACE2), altamente expresada en células epiteliales alveolares pulmonares, miocitos cardíacos, endotelio vasculares¹. La agresión por SARS-CoV-2 causa una interrupción de células epiteliales y endoteliales junto a una activación inflamatorias con altos niveles de citoquinas de respuesta pro-inflamatoria (IL-1 β , IL-6 y TNF α)².

Las alteraciones comunes de laboratorio en pacientes con COVID-19 incluyen marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCRus), linfopenia, ferritina e interleucina-6. (IL-6). Los niveles de IL-6, IL-17A y el factor de necrosis tumoral se correlacionan con la gravedad de la enfermedad³ y el dímero D con un perfil protrombótico. Estos cambios hemostáticos son consecuencia de una tormenta de citoquinas que precipita la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El aumento severo de biomarcadores inflamatorios se asocia con un resultado clínico deficiente y se ha atribuido a una respuesta inmunitaria no regulada.

Se han atribuido cientos de miles de muertes a la enfermedad por COVID-19 en todo el mundo. Las presentaciones clínicas de COVID-19 varían desde ningún síntoma o síntomas leves hasta enfermedad grave y mortal. Existe un amplio espectro de gravedad clínica, la mayoría de los pacientes pueden montar una respuesta inmune adecuada, que finalmente conduce a la eliminación viral y la resolución del

caso. Sin embargo, un subgrupo significativo de pacientes presenta manifestaciones clínicas graves que requieren tratamiento de soporte vital⁴. El mecanismo fisiopatológico detrás de cada evento, en la progresión de la enfermedad de leve a grave es objeto de intensas investigaciones.

Nos enfrentamos a una situación de difícil manejo como es el de: cuando el paciente decide a realizar la consulta.

Surgen entonces varias dudas, ¿Cuándo empezar a tratar los pacientes con clínica leve?, ¿Con marcadores positivos ya llegamos tarde, pues ya se desencadenó toda la cascada inmuno-trombótica?, ¿Cuál es, en etapas más tempranas, la relación de los biomarcadores y la evolución de la enfermedad?, ¿En qué momento de la infección se dispara la tormenta de citoquinas y la activación de la coagulación?, Si los biomarcadores indicativos de lesión endotelial y trombosis son tempranos y la terapéutica tardía ¿Podría esto explicar el fracaso de los múltiples tratamientos realizados a la fecha?.

LA TORMENTA INMUNO-TROMBÓTICA

Una fuerte estimulación inmunoinflamatoria, depende en parte de la carga viral que produce la activación de neutrófilos, y de la cascada de complemento, a lo que sigue la liberación de trampas extracelulares en un proceso conocido como NETosis, vínculo este entre la inflamación, la coagulación y la trombosis a nivel local y sistémico⁵.

La lesión endotelial libera el factor de von Willebrand (FvW) dentro de la microcirculación, provoca deterioro de la integridad vascular, reclutamiento de leucocitos, migra-

ción e inflamación transendotelial, y tiene como consecuencia la lesión difusa de diferentes órganos⁶.

En la agresión viral la lesión de los vasos, ya sea en lo que compete a la macro o a la microcirculación, libera mayor cantidad de FvW que podría promover la trombosis. Resulta entonces ser un biomarcador útil para ayudar a predecir activación de la trombo-inflamación en pacientes con COVID 19⁷.

Como se sabe el SARS-CoV-2 se une a receptores ACE-2 del huésped, tras la unión del virus, la expresión y actividad enzimática de ACE2 se reduce significativamente. Esta reducción en la expresión de ACE2 puede contribuir a la virulencia del SARS-CoV-2. La reducción de la actividad de ACE2 aumenta la permeabilidad vascular, lo que aumenta la expresión del factor tisular (TF) en células sub-endoteliales, así como en leucocitos y plaquetas, que pueden desencadenar, trombosis y coagulación intravascular diseminada. La reducción de expresión de ACE2 aumenta la producción de Ang II, que estimula la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). El PAI-1 es el principal inhibidor de la cascada fibrinolítica plasmática y los IECA redujeron los niveles de PAI-1 en estudios experimentales y clínicos⁸. La Ang II también sensibiliza a las plaquetas a los efectos de los agonistas plaquetarios clásicos⁹. Los pacientes con COVID19 tendrían niveles elevados de Ang II plasmática, que a su vez se correlacionan con la carga viral y el grado de lesión pulmonar (*Blood 2010*).

En los pacientes con COVID-19 es de capital importancia, la fuerte relación que existe entre la carga viral, la tormenta de citoquinas, la inflamación y la oclusión trombótica de pequeños vasos como sustrato de la falla multiorgánica¹⁰ (Figura 1).

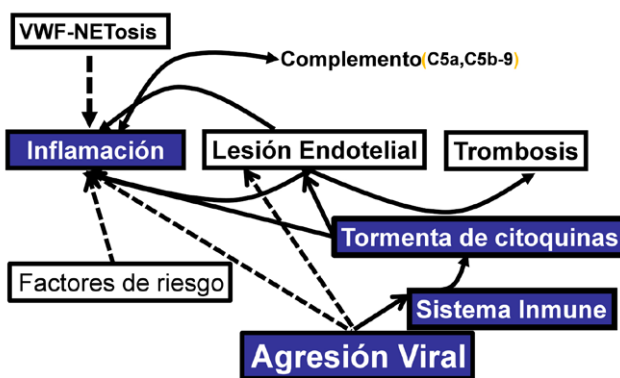


FIGURA 1.

Pasos de oclusión aguda de la microcirculación en COVID 19.

1er. Paso. La agresión viral activa el sistema inmunológico del huésped provocando una tormenta de citoquinas. **2do. paso.** La enorme cantidad de citoquinas y quimoquinas produce inflamación y daño endotelial. La activación de plaquetas y neutrófilos junto con el factor von Willebrand, liberan las trampas extracelulares que también favorecen la inflamación del endotelio vascular. **3er. paso.** El compromiso de los órganos y la trombosis de la microcirculación aumentan la gravedad de la enfermedad.

Long et al¹¹, mostraron que los individuos asintomáticos exhibían niveles más bajos de 18 citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, lo que sugiere que los individuos asintomáticos tenían una respuesta inmune más débil a la infección. Dado que diferentes individuos experimentan una amplia gama de respuestas biológicas y sintomáticas a la infección por SARS-CoV-2, es probable que sus cambios fisiológicos mensurables también varíen.

Este hallazgo sugiere que una atenuación inmuno-inflamatoria podría atenuar de la tormenta de citoquinas, a través de fármacos que limiten la respuesta del huésped a la infección viral, lo que podría ser relevante para evitar una evolución trombo-inflamatoria y clínica más grave.

Se ha informado que existe coagulopatía en hasta el 50% de los pacientes con manifestaciones graves de COVID-19. En pacientes con COVID-19 grave, el aumento del dímero D es el cambio más significativo en los parámetros de coagulación. El aumento progresivo del dímero D plasmático indica gravedad del COVID19 y una posible mala evolución^{12,13}.

También se ha reportado que el aumento de las interleucinas¹⁴ y el FvW¹⁵ son predictores de enfermedad crítica y de mortalidad.

Panigada et al¹⁶, mostraron que el nivel de dímero D aumentó drásticamente en pacientes en cuidados intensivos, lo que refleja degradación de la fibrina. Quizás exista un estado de hiperfibrinólisis transitoria para explicar el aumento del nivel de dímero D, pero al final, el sistema fibrinolítico no logró eliminar el depósito de fibrina. Este estudio pone en evidencia una falla del sistema fibrinolítico, con complicaciones trombóticas venosas y arteriales, que conducen a la agravación de la enfermedad.

Los biomarcadores de lesión miocárdica como las Troponinas son marcadores de mal pronóstico de los pacientes con COVID-19¹⁷. Los pacientes con disfunción endotelial preexistente (hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, obesidad o diabetes) tienen más probabilidades de presentar evolución desfavorable.

Se ha reportado, en hallazgo de autopsias, alta incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP) en hasta el 40% de los pacientes¹⁸, a pesar del uso de una dosis estándar de heparinas de bajo peso molecular (HBPM)¹⁹. Además, se ha informado de trombosis arteriales, venosas y en microcirculación pulmonar que desempeñan un papel decisivo en la insuficiencia pulmonar progresiva²⁰.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LAS TERAPÉUTICAS

El empleo profiláctico de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) fue recomendada por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH), pero la dosis efectiva y cuándo comenzar la terapia es aún tema de discusión²¹. Además del efecto anticoagulante, las heparinas tienen beneficio potencial en pacientes con COVID-19 por

sus propiedades antiinflamatorias. Aunque el concepto de utilizar HBPM en pacientes COVID-19 hospitalizados está generalmente aceptado, existe debate sobre la dosis a emplear. Se sugirió que los pacientes con un dímero D elevado (>3 a 4 veces los valores basales) deberían ser ingresados en el hospital, con la indicación de emplear HBPM en todos estos pacientes COVID-19 positivos a menos que esté contraindicado.

La terapia anticoagulante, principalmente con HBPM, se asociaría a mejor pronóstico en pacientes con COVID-19 grave, que cumplen los criterios de coagulopatía inducida por sepsis, o con dímero D marcadamente elevado. **El tratamiento con anticoagulantes redujo la mortalidad de los pacientes con COVID-19, especialmente aquellos sin enfermedades cardiovasculares²².**

Paranjpe et al²³, en una carta al JACC en un análisis retrospectivo de 2773 pacientes con COVID 19 confirmado que fueron hospitalizados y tratados con anticoagulantes sistémicos (AC), informaron mortalidad intrahospitalaria del 29,1% para los tratados con AC en comparación con el 62,7% en los pacientes que no recibieron tratamiento. **Estos hallazgos sugieren que la AC puede ser beneficiosa para pacientes internados por COVID-19.**

Nadkarni G et al²⁴, en un análisis retrospectivo examinaron la asociación de anticoagulación (AC) con mortalidad, intubación y sangrado mayor en 4.389 pacientes, constatando que la AC terapéutica o profiláctica, se asoció con menor mortalidad hospitalaria. **La AC, en dosis profiláctica o terapéutica, utilizada en las primeras 48 hs de internación se asoció con menor mortalidad, aunque las autopsias revelaron frecuentes complicaciones tromboembólicas.**

Bajo el concepto de terapia temprana, el estudio **ETHIC²⁵** (*Early Thromboprophylaxis in COVID-19*) tiene como objetivo averiguar si la administración de enoxaparina en etapa temprana de la enfermedad COVID-19 puede evitar la evolución o progresión desfavorable a una forma de mayor severidad.

Los anticoagulantes orales directos no vitamina K dependientes están en investigación en el **FREEDOM COVID-19²⁶**, estudio de seguridad comparativa, prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorio, controlado con el objeto de determinar la eficacia y seguridad de enoxaparina y Apixabán en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado.

Se encuentran en curso varios esquemas profilácticos y terapéuticos en AC, con agentes antivirales e inmunomoduladores, vacunas y suero de pacientes recuperados, cuyos resultados aportaran sin dudas información de valía²⁷.

¿SE DEBE CAMBIAR EL PARADIGMA?

Las estrategias farmacológicas se aplican en la actualidad en pacientes internados por COVID-19 y más severamente comprometidos, probablemente se necesiten aplicar estos mismos fármacos en forma más precoz. **El cambio de paradigma sería el tiempo para iniciar el tratamiento²⁸.**

Antes de disponer de un antiviral o de una vacuna segura y eficaz contra el COVID-19, la estrategia terapéutica

debería ser limitar la llamada "tormenta de citoquinas". Los inhibidores de la interleuquina-6 y otros inhibidores de las citoquinas²⁹ podrían ser opciones. Recientemente estudios con tocilizumab³⁰, inhibidor directo de la IL-6, no mostraron los beneficios esperados, pero el bloqueo de una de las muchas citoquinas puede resultar insuficiente para inhibir la respuesta pro-inflamatoria. ¿Si la monoterapia inmunoreguladora parece no ser suficiente, se deberían evaluar terapias duales?, por lo tanto, fármacos con diferentes mecanismos de acción inmunoreguladora podrían optimizar y mejorar el efecto terapéutico previniendo simultáneamente, por vías diferentes, la tormenta de citoquinas.

DEXAMETASONA es un glucocorticoide que inhibe la liberación de quimioquinas inflamatorias por parte de las células inmunitarias³¹. Dosis bajas de corticosteroides disminuyen la transcripción de citoquinas pro-inflamatorias, y evitarían la liberación prolongada de citoquinas, acelerando así la resolución inflamatoria.

Actualmente la OMS recomienda el uso de dexametasona para los pacientes con COVID-19 positivos conforme los datos publicados por el ensayo **RECOVERY³²**, que empleó dosis bajas de dexametasona (6 mg al día, por vía oral o intravenosa) durante 10 días. Este ensayo obtuvo una reducción significativa del 35% de la mortalidad en pacientes con ventilación mecánica asistida, comparada con una reducción de aproximadamente el 20% de la tasa de mortalidad en pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica; pero sin diferencias en la tasa de mortalidad en pacientes sin oxigenoterapia, **soporte para la recomendación del uso de dexametasona solo en pacientes sometidos a soporte respiratorio.**

Antes de estos hallazgos, un ensayo multicéntrico controlado aleatorizado (**DEXA-ARDS**) estudió los efectos de 20 mg de dexametasona intravenosa una vez al día, los días 1 a 5; seguida de 10 mg una vez al día los días 6 a 10, en pacientes con COVID-19 con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de moderado a grave que recibían ventilación mecánica con protección pulmonar. Los resultados mostraron que la administración temprana de dexametasona podría reducir la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con SDRA de moderado a grave³³.

Se ha recomendado **METILPREDNISOLONA** en dosis más altas para controlar la tormenta de citoquinas: 60-125 mg cada 6 hs durante un máximo de 3 días, con reducción de la dosis cuando los niveles de PCR comienzan a disminuir (*Paranjpe 2020*).

Wang et al³⁴, en 46 pacientes con COVID-19 grave, mostraron que la aplicación temprana, de dosis baja y a corto plazo de metilprednisolona se asoció con mejoría de los síntomas clínicos y un curso más corto de la enfermedad en los pacientes que recibieron el fármaco, en comparación con los que no lo hicieron.

COLCHICINA es medicamento oral, antiinflamatorio, que está indicado para el tratamiento de la gota, fiebre mediterránea familiar y pericarditis, y recientemente también

en enfermedad coronaria^{35,36}. Colchicina exhibe propiedades antiinflamatorias al inhibir la polimerización de los microtubos y a través de los efectos sobre las moléculas de adhesión celular y las quimioquinas inflamatorias. Además de sus propiedades antiinflamatorias, colchicina muestra propiedades inmunomoduladoras directas al inhibir los inflamomas responsables de la activación de la caspasa-1 y posterior procesamiento y liberación de IL1 β e IL18³⁷. Colchicina y otros agentes farmacológicos han sido propuestos para contrarrestar la tormenta de citoquinas.

Papadopoulos et al³⁸, mostraron que colchicina puede ser un fármaco de interés en el tratamiento de COVID-19 a través de sus propiedades antiinflamatorias, con interacciones farmacológicas potenciales a tener en cuenta con inhibidores del citocromo P450 3A4.

En el ensayo **GRECCO-19**, se evaluó colchicina en 105 pacientes³⁹ (50 pacientes en grupo control, 55 en grupo colchicina). La administración de colchicina (dosis de carga de 1,5 mg seguida de 0,5 mg después de 60 min y dosis de mantenimiento de 0,5 mg dos veces al día) acompañó el tratamiento médico estándar durante 3 semanas. En este pequeño ensayo clínico aleatorizado, los participantes que recibieron colchicina mejoraron, de manera estadísticamente significativa, el tiempo hasta el deterioro clínico. No hubo diferencias en el criterio de valoración bioquímico primario (troponina cardíaca de alta sensibilidad, o proteína C reactiva) pero los pacientes del grupo con colchicina tuvieron menor aumento en los niveles de dímero D en comparación con los pacientes del grupo control. Este hallazgo sugiere que el mecanismo de acción de Colchicina, para tratar el COVID-19, puede ser antitrombótico y antiinflamatorio. El ensayo GRECCO-19 sugiere que colchicina es segura y puede mejorar los resultados en pacientes con COVID-19, aún sin fuerza estadística para tomar decisiones clínicas.

El estudio **ECLA PHRI COLCOVID Trial**⁴⁰, evaluará los efectos potencialmente beneficiosos para disminuir o mejorar la tormenta inflamatoria COVID-19 asociada a formas graves de enfermedad en 2500 pacientes. Se emplearán dosis de carga de 1.5 mg seguida de 0.5 mg después de dos horas (día 1), luego, 0.5 mg dos veces al día, 14 días o hasta el alta. El punto final primario es mortalidad a 30 días. Puntos secundarios compuestos son intubación para ventilación mecánica o muerte.

El uso de colchicina en forma precoz se está evaluando en el ensayo Colchicina Coronavirus SARS-Cov-2 (**COLCORONA COVID-19**)⁴¹. Es un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de colchicina en pacientes adultos diagnosticados con infección por COVID-19, no internados, que tienen al menos un factor de alto riesgo. Aproximadamente 6000 sujetos serán aleatorizados para recibir tabletas de colchicina o placebo durante 30 días. El objetivo principal de este estudio es determinar si el tratamiento con colchicina reduce la tasa de muerte y complicaciones pulmonares relacionadas con COVID-19. Los pacientes recibirán colchicina 0,5 mg por vía oral dos veces

al día durante los primeros 3 días y luego una vez al día durante 27 días.

El **RECOVERY Trial** acaba de incorporar una rama con colchicina, en 2500 pacientes internados⁴², y también el **RECOVERY Trial** incorporará también una rama con aspirina, 150mg día en 2000 pacientes internados⁴³.

LA PROPUESTA DE TRIPLE TERAPIA TEMPRANA (TTT)

Los estudios anteriormente citados indican que dosis bajas o moderadas de dexametasona o colchicina pueden producir una respuesta adecuada en pacientes con COVID-19.

En los estudios publicados la terapia propuesta se indicó en etapas tardías de la enfermedad cuando los pacientes se encontraban ya en condiciones comprometidas. Por lo tanto, las estrategias más relevantes deben enfocarse en la dosis óptima y el momento de inicio de las intervenciones inmuno-moduladoras para maximizar el efecto terapéutico con efectos secundarios mínimos.

No existen estudios donde se administre dexametasona más colchicina en forma combinada en pacientes con COVID 19. La hipótesis de su combinación, en etapa temprana, es para disminuir la liberación moléculas pro-inflamatorias por distintas vías (Lodigiani 2020), junto a una terapéutica antitrombótica, con HBPM o anticoagulantes orales directos del factor Xa para prevenir la trombo-inflamación en pacientes con COVID -19. (**Triple terapia temprana, TTT**).

El ataque del virus produce, en ocasiones, una intensa respuesta inmune del huésped y, como consecuencia, la tormenta de citoquinas (Tabla 1). El daño endotelial activa receptores de adhesión plaquetaria, que median la agregación plaquetaria, así como la liberación de gránulos, y generación de trombina.

El aplicar un tratamiento temprano, podría ayudar a prevenir la tormenta de citoquinas y sus complicaciones tromboticas vasculares derivadas. La heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y los antagonistas de la vitamina K eran las únicas opciones disponibles hasta hace poco. Dado que el FX / FXa pueden desempeñar una función en la fisiopatología del COVID-19, los inhibidores directos del factor Xa y la trombina por vía oral representan un posible objetivo terapéutico novedoso⁴⁴.

La gravedad de la enfermedad es variable. Se incluyen en esta propuesta pacientes asintomáticos, y/o con sínto-

TABLA 1.
Efectos de la agresión viral.

Efecto	Consecuencia	Tratamiento Temprano (TTT)
Tormenta de citoquinas	Inflamacion vascular masiva	Immunoreguladores (dexametasona, colchicina)
Severo daño del endotelio vascular	Trombosis microvascular	HBPM, Anticoagulantes orales directos

mas leves o moderados. La terapia propuesta tiene por objetivo mejorar la evolución de los pacientes, reducir la tasa de internación, necesidad de ventilación mecánica y la tasa de mortalidad general.

Para evaluar la intensidad de la respuesta del huésped y su correlación con el curso de la enfermedad se pueden emplear distintos marcadores biológicos. Dado el incremento de los niveles de dímero D se incluye este marcador como una guía asociada con el empeoramiento de la enfermedad.

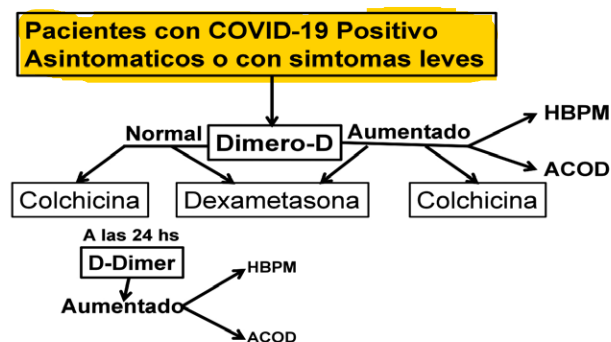


FIGURA 2.1. Algoritmo de tratamiento propuesto para el manejo de pacientes COVID-19, asintomáticos o con síntomas leves, con Factores de Riesgo.

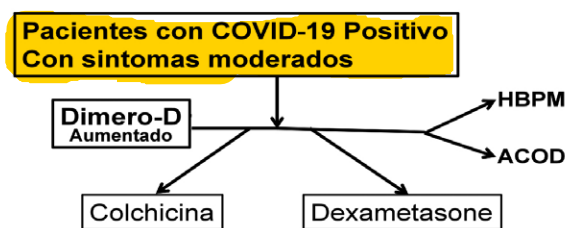


FIGURA 2.2. Algoritmo propuesto en pacientes con síntomas moderados. La triple medicación se inicia con la consulta del paciente. El nivel de dímero D (biomarcador comparativo con grupos asintomáticos y sintomáticos leves) no modificó el tratamiento.

dímero D aumentado: significa x 4 veces el nivel normal. **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular. **ACOD:** Anticoagulantes orales directos no vitamina K dependientes.

DEFINICIONES

- Pacientes asintomáticos. Paciente sin síntomas, pero con contacto estrecho con un paciente con COVID-19, o COVID-19 positivo.
- Pacientes sintomáticos de bajo riesgo. (Tabla 2). Pacientes adultos ≥ 18 años, diagnosticados de infección por COVID-19 y que tienen al menos un criterio clínico de alto riesgo. (Tabla 3).
- Pacientes de riesgo moderado. Pacientes adultos con infección por COVID-19 que tengan al menos dos criterios de alto riesgo y alguna comorbilidad (Tabla 3).

TABLA 2.

Síntomas.

- Fiebre o escalofríos - Tos - Disnea o dificultad para respirar.
- Fatiga - Dolores musculares o corporales - Cefalea - Nueva pérdida del gusto u olfato - Dolor de garganta - Congestión o secreción nasal.
- Náuseas o vómitos - Diarrea - Malestar general - Dificultad respiratoria.

TABLA 3.

Cofactores de riesgo.

- Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg / m2)
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- Insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, miocardiopatías
- Anemia drepanocítica
- Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
- Asma (moderada a grave)
- Fibrosis quística
- Infección por VIH,
- Uso de corticosteroides (u otros medicamentos que debilitan el sistema inmunológico).
- Enfermedad del hígado
- Embarazo
- Fibrosis pulmonar

PROPUESTA TERAPÉUTICA

- Dexametasona Primeros 2 días 4 mg vía oral a las 7 p.m., luego 2 mg 8 días adicionales.
- Colchicina 0,5 mg cada 12 hs. 3 días; luego 0,5 mg-día 20 días (esquema COLOCORONA) si se usa sola, SI se combina con bajas dosis de dexametasona, 0,5 día.
- HBPM 40 mg sc al día por la mañana.
- ACOD: Rivaroxaban 10 mg-día (dosis profilaxis cirugía de cadera y rodilla), Apixaban.

BIBLIOGRAFIA

1. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
2. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol 2020; 214: 108393
3. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. MBio. 2018; 9 (5).
4. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med 2020; 382: 2372-74. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
5. Li B, Liu Y, Hu T, et al. Neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with oral squamous cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145: 1695-1707.
6. Thornton P, McColl BW, Greenhalgh A, et al. Platelet interleukin-1 alpha drives cerebrovascular inflammation. Blood 2010; 115: 3632-39.

7. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in vascular inflammation: from pathogenesis to targeted therapy mediators *inflamm* **2017**; 2017: 5620314.
8. GueYX, Gorog DA. Reduction in ACE2 may mediate the prothrombotic phenotype in COVID-19. *Eur Heart J* **2020**; 41: 3198-99.
9. Dielis AW, Smid M, Spronk HM, et al. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension* **2005**; 46: 1236-42.
10. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* **2020**; 63: 364-74.
11. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* **2020**; 26: 1200-204.
12. Li Y, Zhao K, Wei H, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol* **2020**; 190: e24-e27.
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* **2020**; 18: 844-47. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**; 395 (10223): 497-506.
15. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* **2020**; 95: 834-47.
16. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis *J Thromb Haemost* **2020**; 18: 1738-42.
17. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* **2020**; 18: 1023-26.
18. Wichmann D, Sperhake JP, Tgehetmann ML, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* **2020**; 173: 268-277. doi.org/10.7326/M20-2003.
19. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* **2020**; <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
20. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* **2020**; 191: 9-14.
21. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* **2020**; 18: 1094-99.
22. Wijaya I, Andhika R, Huang I. The Use of Therapeutic-dose anticoagulation and its effect on mortality in patients with covid-19: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. **2020**; 26: 1076029620960797. doi: 10.1177/1076029620960797.
23. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 76: 122-24.
24. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol* **2020**; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>.
25. Early Thromboprophylaxis in COVID-19 (ETHIC Trial): an Open Label, Randomized Phase IIIb Trial of Community-based (LMWH) Versus Standard of Care in COVID-19 Positive Patients. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04492254*.
26. FREEDOM COVID-19 Anticoagulation Strategy (FREEDOM COVID) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04512079*.
27. Wu R, Wang L, Kuo HD, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*. **2020**; 11: 1-15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
28. Del NUT-2 al COVID 19: ¿Qué nos enseña?. La Triple Terapia para el COVID 19. From NUT-2 to COVID 19: What it teaches us?. The Triple Therapy for COVID 19. Raúl Altman, Juan Muntaner, Héctor Luciardi. *Rev Fed Arg Cardiol*. **2020**; 49 (2): 47-50. *_WHO COVID-ID: covidwho 73140*.
29. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
30. Bryant Furlow. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. www.thelancet.com/rheumatology/2020;Vol2October.
31. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* **2017**; 17: 233-47.
32. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *New Engl J Med* **2020**; *NEJMoa2021436*. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
33. Farkas J. *Internet Book of Critical Care*. <https://emcrit.org/ibcc/COVID19/>
34. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* **2020**; 5: 57. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2019**; 381 (26): 2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
35. Nidorf SM, Fiolet AT, Mosterd A, et al. on behalf of the LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients With Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* **2020**; 383: 1838-47.
36. Gasparyan AY, Ayyavzyan L, Yessirkepov M, Kitars GD. Colchicine as an anti-inflammatory and cardioprotective agent. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2015**; 11 (11): 1781-94.
37. Papadopoulos C, Patoulias D, Teperikidis E, et al. Colchicine as a potential therapeutic agent against cardiovascular complications of COVID-19: an Exploratory Review *SN Compr Clin Med* **2020**; 4: 1-11.
38. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. GRECCO-19 investigators. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* **2020**; 3: e2013136
39. The ECLA PHRI COLCOVID Trial. Effects of Colchicine on Moderate / High-risk Hospitalized COVID-19 Patients. (COLCOVID). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04328480*.
40. Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) (COVID-19) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04322682*.
41. <https://www.recoverytrial.net/news/colchicine-to-be-investigated-as-a-possible-treatment-for-covid-19-in-the-recovery-trial>
42. <https://www.recoverytrial.net/news/aspirin-to-be-investigated-as-a-possible-treatment-for-covid-19-in-the-recovery-trial>
43. Frydman GH, Streiff MB, Connors JM, Piazza G. The potential role of coagulation Factor Xa in the pathophysiology of COVID-19: A Role for anticoagulants as multimodal therapeutic agents. *J Thromb Haemost* **2020**; 4: e288-e299.