

Uso de Fluvoxamina en COVID-19 de leve a moderado. Revisión sistemática y metaanálisis.

The Use of Fluvoxamine for COVID-19 mild to moderate. Systematic Review and Meta-Analysis

Luis Alfredo Ayala, Enrique José Aragón

Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Revisión sistemática

Recibido:

27 de junio de 2022

Aceptado:

24 de octubre de 2022

Publicado:

4 de noviembre de 2022

Resumen

Antecedentes: la pandemia por COVID-19 sigue afectando a nivel mundial, con cientos de miles de infectados cada día. Muchos países reportan colapsados sus sistemas de salud a la vez que la efectividad de los medicamentos especialmente diseñados para COVID-19 fluctúa según las variantes emergentes.

Objetivo: evaluar la eficacia del nuevo uso de fluvoxamina en el tratamiento de COVID-19 leve a moderado, para evitar la progresión de la enfermedad.

Método: se realiza una revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios de cohorte prospectivo que evalúan la eficacia de fluvoxamina en el tratamiento de COVID-19 a través de las estrategias de búsqueda COVID-19 AND fluvoxamine AND (mortality or "disease progression") y COVID-19 AND fluvoxamine en las bases de datos Cochrane, Pubmed, Epistemonikos, Research Square, MedRxiv y Google Scholar. Posteriormente, se realiza el metaanálisis de los resultados encontrados, realizando las pruebas de heterogeneidad, sesgo de publicación y de sensibilidad.

Resultado: el análisis integrado por medio de efectos fijos muestra un RR global de 0.67 (IC 95%: 0.54, 0.86) en la disminución de la progresión de la enfermedad en aquellos pacientes a los que se les administró fluvoxamina frente a los que no. **Conclusión:** el resultado del metaanálisis apoya los resultados de integración de datos publicados previamente, en el que la

fluvoxamina podría ser de ayuda para reducir el riesgo de hospitalización, no obstante, se considera que se necesitan más ensayos clínicos para respaldar estos resultados.

Palabras clave

Fluvoxamina, COVID-19, hospitalización, tratamiento, deterioro clínico

Abstract

Background: the COVID-19 pandemic continues affecting worldwide, with hundreds of thousands of people infected every day. Many countries have collapsed their health systems while the effectiveness of drugs specially designed for COVID-19 fluctuates as per emerging variants.

Objective: to evaluate the efficacy of the repurposing of fluvoxamine in the treatment of mild to moderate COVID-19 to prevent disease progression. **Methods:** we elaborated a systematic review of clinical trials and prospective cohort studies evaluating the efficacy of fluvoxamine in the treatment of COVID-19 through the search strategies COVID-19 AND fluvoxamine AND (mortality OR "disease progression") and COVID-19 AND fluvoxamine in Cochrane, Pubmed, Epistemonikos, Research Square, MedRxiv, and Google Scholar databases. Subsequently, the meta-analysis of the results found is carried out, performing the heterogeneity, publication bias, and sensitivity tests.

Results: the integrated analysis using fixed effects shows an overall RR of 0.67 (95% CI: 0.54, 0.86) in the reductions of the disease progression in those

patients who were administered fluvoxamine versus those who were not. **Conclusion:** the result of the meta-analysis supports the results of the integration of previously published data, in which fluvoxamine could be helpful in reducing the risk of hospitalization, however, it is considered that more clinical trials are needed to support these results.

Keywords

Fluvoxamine, COVID-19, hospitalization, treatment, clinical deterioration

Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2, que se detectó por primera vez en Wuhan, China (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). La mayoría de las personas que padecen COVID-19 sufren síntomas de intensidad leve a moderada y se recuperan sin necesidad de tratamientos especiales; sin embargo, algunas personas desarrollan manifestaciones graves y necesitan atención médica. Entre los síntomas leves a moderados se han reportado: fiebre, tos, malestar general, congestión nasal, pérdida de olfato y gusto, e incluso insuficiencia respiratoria; en casos más graves la infección puede causar neumonía, trombosis y complicaciones respiratorias. Algunos de estos síntomas son similares a los de una gripe o un resfriado común, que son mucho más frecuentes que el COVID-19, lo cual puede dificultar su detección temprana.

Cabe destacar que, con la aparición de las variantes emergentes de preocupación para la salud pública, como la variante delta y ómicron, se han visto diferencias en cuanto a los síntomas reportados. La variante delta es más transmisible y más severa, caracterizándose por provocar dolores de cabeza, estornudos, secreción nasal y dolor de garganta, mientras que la variante ómicron suele causar secreción nasal, tos, dolor de garganta, fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular y fatiga. Científicos de todo el mundo están trabajando en la búsqueda y

el desarrollo de tratamientos para combatir la COVID-19, entre ellos, nuevas moléculas, vacunas y justificación de nuevas indicaciones para terapias de moléculas de síntesis química pre-existentes (por ejemplo, Fluvoxamina), así como anticuerpos monoclonales.

El síndrome de tormenta de citoquinas ha tenido un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad por COVID-19, con característica potencialmente mortal. No es infrecuente que las personas con depresión presenten en sangre niveles de citoquina elevados, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) los que pueden reducir estos niveles, por tanto, entendiéndose que, de esta manera, la fluvoxamina podría ayudar a reducir el riesgo de la progresión de la enfermedad en pacientes de leve a moderado.

Entre los diferentes mecanismos antiinflamatorios descritos, se incluye aquel en el que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) actúan aguas abajo en la expresión de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa (Rauchman et al., 2022), biomarcadores que también han llevado al uso alternativo de medicamentos como Tocilizumab, Sarilumab, Infliximab, entre otros. Además, la fluvoxamina es un agonista del receptor sigma-1, por medio del cual atenúa la replicación del virus. Sin embargo, la etapa en la que mejor respuesta se ha obtenido con este medicamento es en la enfermedad leve a moderada, reduciendo la hospitalización de los infectados, por lo que, se considera implicado un mecanismo antiviral. De acuerdo con Hashimoto et al. (2022), la fluvoxamina puede inhibir la activación de la esfingomielinasa ácida (ASM) y ralentizar la conversión de esfingomielina a ceramida, dificultando la entrada del SARS-CoV-2 a la célula. En este sentido, se considera que la combinación de estos mecanismos en este antidepresivo lo posiciona en una categoría de alto valor para combatir la pandemia.

La fluvoxamina es un medicamento antidepresivo de amplia distribución y bajo costo, el cual ha presentado beneficios en el tratamiento contra el COVID-19. Algunos estudios observacionales han mostrado ventajas en la reducción del progreso de la enfermedad de leve a moderada en los pacientes que han consumido fluvoxamina, frente a los que no. El objetivo de esta revisión ha sido evaluar la evidencia sobre la eficacia del uso de la fluvoxamina en personas con diagnóstico de COVID-19 de leve a moderado, para ayudar a frenar el progreso de la enfermedad, entendiéndose esta como la hospitalización o deterioro de la salud del paciente, bajo contexto de estudios prospectivos.

Métodos

Estrategia de búsqueda

La pregunta de investigación objeto de esta revisión fue: en pacientes con COVID-19 de leve a moderado, ¿la fluvoxamina es eficaz para reducir la hospitalización o progresión de la enfermedad? Las fuentes seleccionadas para la búsqueda de información fueron: Cochrane, Pubmed, Epistemonikos, Research Square, MedRxiv y Google Scholar, así mismo, se consultó la página web <https://c19fluvoxamine.com/meta.html>. El período de búsqueda de información abarcó artículos publicados hasta el 24 de marzo de 2022. Con el objetivo de encontrar información relevante para nuestra pregunta de investigación se utilizó la metodología PICO para el diseño de la estrategia de búsqueda, la cual consistió en COVID-19 AND fluvoxamine AND (mortality or "disease progression"), también se utilizó la estrategia "COVID-19 AND fluvoxamine" en la plataforma de Epistemonikos.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios de cohorte prospectivos, en los que se evalúa la eficacia de la fluvoxamina en el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado, se compara la fluvoxamina contra placebo o tratamiento estándar e incluyen reporte de eventos adversos. Los criterios de exclusión fueron todos aquellos diseños de estudio diferentes a los mencionados y el uso

de otras moléculas con igual mecanismo de acción.

Recopilación y análisis de datos

Para la recopilación de datos el autor L.A. realizó la búsqueda de artículos según criterios de inclusión en los motores de búsqueda mencionados. Posteriormente, el autor E.A. realizó la selección de los artículos de manera independiente. Se filtró la pertinencia de los estudios por título, luego por resumen y finalmente por lectura completa.

Una vez seleccionados, se procedió a realizar la lectura crítica de manera independiente de acuerdo a la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Programme [CASPe], 2020), para evaluación de ensayos clínicos aleatorizados, además, se hizo uso de la herramienta STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology [STROBE], 2022), para la evaluación del estudio de cohorte prospectivo. Posteriormente se realizó una discusión entre los dos autores para el consenso sobre el puntaje de calidad en relación las herramientas antes mencionadas.

Metaanálisis

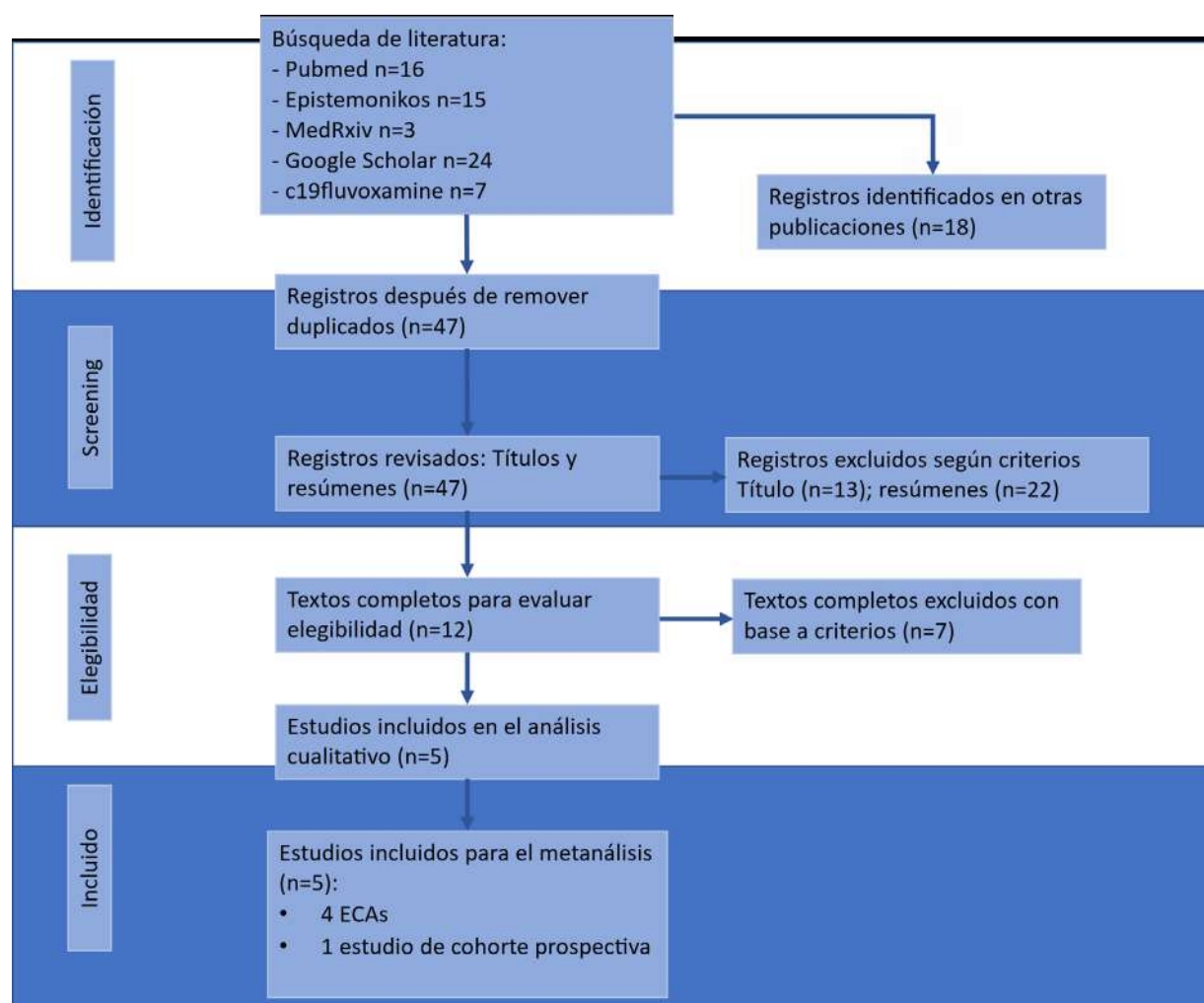
Para la integración de los datos en un metaanálisis se realizó la prueba de heterogeneidad a través del valor I^2 , utilizando la integración para efectos fijos si $I^2 \leq 25\%$, o efectos aleatorios si esta fuese mayor. Se realizó el análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de cada uno de los estudios. Posteriormente, se realizó la prueba de Egger y de Begg para el análisis del sesgo de publicación. Para el tratamiento de los datos del metaanálisis se utilizó la herramienta Epidat 3.1.

Resultados

Como resultado de la consulta realizada en las bases de datos, se encuentran 16 resultados en Pubmed, 15 resultados en Epistemonikos, en MedRxiv se encontraron 3, en Google Scholar 24, y en la página c19fluvoxamine se encontraron 7 artículos, mientras que en Cochrane y Research Square no arrojaron resultados con la estrategia especificada. Se obtuvo un total de 65 resultados, de estos, 18 se eliminaron por ser duplicados. En la

etapa de selección por título se excluyen 13, en la etapa de resumen se excluyen 22, finalmente, en la etapa de lectura completa se eliminan 7, quedando un total de 5 estudios, 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y un estudio de cohorte prospectivo, plasmado el flujograma de acuerdo a las recomendaciones PRISMA en la *figura 1*. En la *tabla 1* se resumen las características más destacadas de los estudios incluidos, entre ellos el esquema de administración del medicamento y los criterios de valoración de deterioro clínico.

Figura 1. Flujograma del procesamiento de los estudios incluidos y excluidos en la revisión sistemática



Fuente: elaboración propia

Lenze et al. (2020), llevaron a cabo el ensayo clínico aleatorizado (STOP COVID 1) con sujetos diagnosticados con COVID-19 confirmado por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), sintomáticos hasta siete días después de la primera dosis de fluvoxamina. La mediana de edad de los participantes fue de 46 años de edad, con el 70% de raza blanca, el 30% eran hombres, el 21% padecía asma y el 19% hipertensión. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) con fluvoxamina (n = 80) o placebo (n = 72) con una dosis de carga de 50 mg después del enrolamiento, seguido de dos días con 100 mg dos veces al día, y continuando 15 días con 100 mg tres veces al día según tolerancia.

El criterio principal de valoración fue el deterioro clínico definido por la presencia de disnea u hospitalización por dificultad para respirar o neumonía y disminución de la saturación de oxígeno (<92 %), aire ambiente o aire suplementario, requerimiento de oxígeno para mantener la saturación de oxígeno del 92% o más. El deterioro clínico ocurrió en cero de 80 pacientes en el grupo de fluvoxamina, mientras que seis de 72 se deterioraron en el grupo placebo. STOP COVID2 Lenze et al. (2020), fue un ensayo fase III, detenido por futilidad. Diversos factores que confluyeron, entre ellos la vacunación masiva contra COVID-19, hicieron un reclutamiento difícil.

Seftel y Boulware (2021), realizaron un estudio de cohorte prospectivo con 113 personas diagnosticadas con COVID-19 a través de una prueba rápida de antígeno, cuya mediana de edad fue de 42 años (IR, 33 a 56), con un 75% del género masculino, 84% eran latinos y 14% eran blancos. En cuanto a comorbilidades, había más diabéticos en el grupo de fluvoxamina, y más pacientes con hipertensión en el grupo control. Sesenta y cinco personas aceptaron recibir fluvoxamina, mientras que 48 optaron por no recibir el medicamento. El esquema de administración fue de 50 a 100 mg de carga, y posteriormente 50 mg dos veces al día por 14 días. La incidencia de hospitalizaciones en el grupo de fluvoxamina fue de 0% (0 de 65), mientras que en el grupo control hubo un 12,5% (6 de 48) ($p = 0,005$). De las personas hospitalizadas del grupo control, dos requirieron ventilación mecánica y una murió. A los 14 días, cero de 65 pacientes en el grupo de fluvoxamina tenían síntomas, mientras que, en el grupo control, un 60% permanecía con síntomas (29 de 48) ($P < 0.001$).

El estudio TOGETHER de Reis et al. (2022), llevado a cabo en Brasil, es un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, de plataforma adaptativa, en el que se enrolaron personas con diagnóstico confirmado de COVID-19 y riesgo conocido de progresión a enfermedad grave. Para este estudio, se asignaron aleatoriamente (1:1) a fluvoxamina ($n = 741$) 100 mg dos veces al día durante 10 días o placebo ($n = 756$). El promedio de edad de los participantes fue de 50 años, siendo

el 58% mujeres. Como resultado primario se determinó la hospitalización, definida como el ingreso en sala COVID-19 o traslado al hospital terciario debido a dicha enfermedad, esta incidencia se tomó en cuenta hasta 28 días después de la aleatorización. El porcentaje de pacientes en observación por más de seis horas en un entorno de emergencia de COVID-19 o trasladados a un hospital terciario debido al virus fue menor para el grupo de fluvoxamina en comparación con el placebo (79 de 741 (11%) frente a 119 de 756 (16%). Los hallazgos por protocolo encontraron más del 80% de adherencia con un efecto de RR del 0.34; 95% BCI 0.21–0.54 para el resultado primario y para mortalidad (odds ratio 0.09; 95% IC 0.01–0.47).

Seo et al. (2022), publican los resultados preliminares de su ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo llevado a cabo en Seúl, Corea del Sur. En el estudio se enrolaron adultos con COVID-19 confirmado por PCR, aleatorizados dentro de los tres días posteriores ya fuere al brazo de 100 mg de fluvoxamina o placebo dos veces al día por 10 días. La medida de resultado fue el deterioro clínico, requiriendo oxígeno para mantener la oxigenación sobre el 94%, disnea o escala OMS de cuatro o mayor. Cincuenta y dos pacientes fueron aleatorizados, la mediana de edad fue de 53.5 años, 59.6% fueron hombres. Cuarenta y cuatro pacientes completaron el estudio, dos pacientes del brazo de fluvoxamina y uno, del grupo control, tuvieron una reducción del 50% de la dosis, en el brazo del placebo un participante retiró el consentimiento informado. En cuanto a resultados del estudio, hubo dos deterioros de 26 pacientes en cada brazo ($P > 0.99$).

Se muestra la representación de la evaluación por CASPe a través de una tabla semáforo en la *tabla 2*, con la evaluación de los estudios de Reis et al. (2022) (TOGETHER), el estudio de Lenze et al. (2020) (STOP COVID 1), y el estudio de Seo et al. (2022), siendo el de Reis de más calidad y el de Seo el de menos. No se incluyó el estudio STOP COVID 2 puesto que no se disponen de todos los datos.

Tabla 2. Semáforo CASPe, 11 preguntas para entender un ensayo clínico

Semáforo CASPE: 11 preguntas para entender un ensayo clínico			
	Estudios clínicos Evaluados		
11 preguntas para entender un ensayo clínico	Reis G, et al	Lenze EJ, et al	Seo H, Kim H, et al
A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo? Preguntas "de eliminación"			
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?			
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?			
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?			
Preguntas "de eliminación"			
4. ¿Se mantuvo el cegamiento hasta el final del estudio?			
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?			
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?			
B/ ¿Cuáles son los resultados?			
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?			
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?			
C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?			
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?			
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?			
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?			

Fuente: elaboración propia

Además, se incluye la representación gráfica de la evaluación del estudio de Seftel y Boulware (2021), a través de la herramienta STROBE en la *tabla 3*.

Tabla 3: Semáforo STROBE, lista de verificación de elementos que deben incluirse en los informes de estudios observacionales de los artículos incluidos de la Revisión Sistemática.

Estudios clínicos Evaluados										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

Fuente: elaboración propia

Metaanálisis

Con la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's se obtuvo un valor $Q = 4.1592$ $gl = 4$ ($p < 0.3849$), obteniéndose un $I^2 < 0\%$. A tal resultado se aplicó el método de efectos fijos para la integración de datos, obteniéndose un RR global 0.67 (IC 95%: 0.53, 0.86), como se muestra en la *tabla 4* y *gráfica 1*.

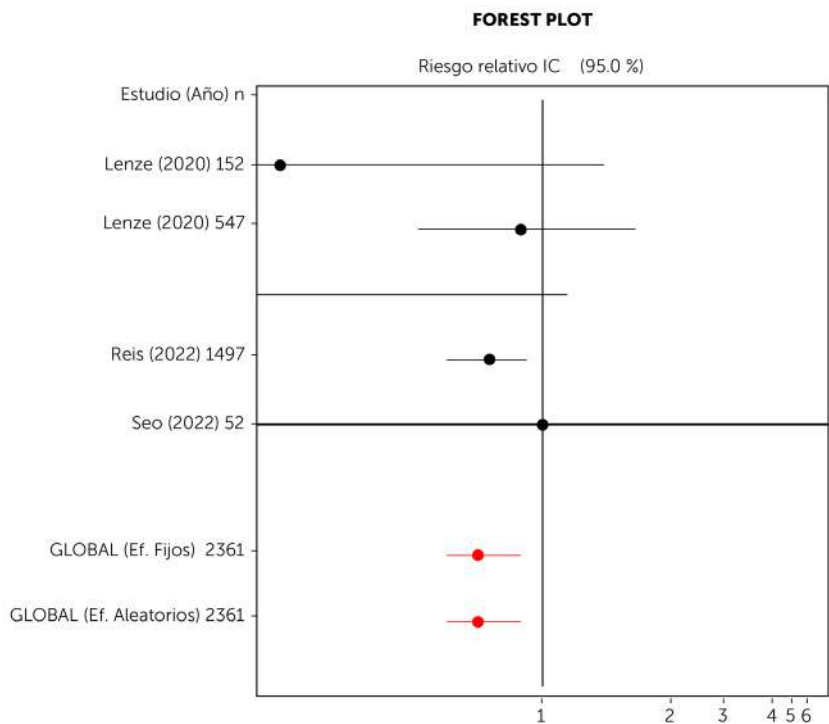
Tabla 4: Resultados individuales y combinados

Estudio	Año	n	RR	IC (95.0%)	
Lenze	2020	152	0.1800	0.0216	1.5000
Lenze	2020	547	0.8800	0.4278	1.8100
Seftel	2021	113	0.1500	0.0184	1.2200
Reis	2022	1497	0.6800	0.5255	0.8800
Seo	2022	52	1.0000	0.1522	6.5700
Efectos fijos		2361	0.6787	0.5351	0.8608

n: número de participantes; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

Fuente: elaboración propia

Gráfica 1. Representación de gráfico de bosque para la evaluación de la eficacia

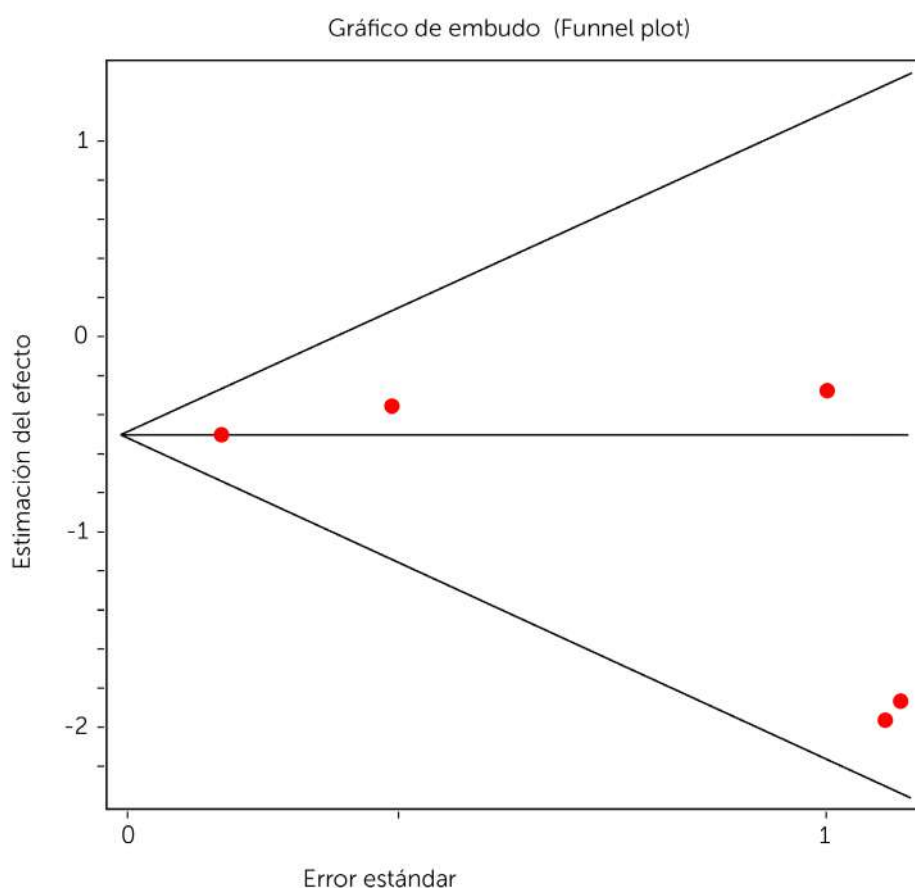


Elaboración propia. Recuperación del análisis de metaanálisis por Epidat 3.1

Se realizó el análisis de sensibilidad para la evaluación del efecto de cada uno de los estudios incluidos. El metaanálisis de los cuatro ensayos clínicos, omitiendo el estudio de cohorte prospectivo de Seftel, resultó en un $RR = 0.69$ (IC95%: 0.55, 0.88), mientras que, eliminando el estudio TOGETHER, de alta calidad, se obtuvo un $RR = 0.55$ (IC95%: 0.23, 1.34).

Para la evaluación del sesgo de publicación se realizaron las pruebas de Egger ($p = 0.42$) y de Begg, ($p = 0.46$) obteniendo un resultado no significativo en ambos casos. Ver gráfica 2.

Gráfica 2. Representación de gráfico de embudo para la evaluación del sesgo de publicación



Discusión

El resultado de la integración de los datos en nuestro metanálisis pone de manifiesto que en pacientes con COVID-19 de leve a moderado, con al menos un riesgo de progresión de la enfermedad, la administración de fluvoxamina puede reducir el riesgo de deterioro clínico u hospitalización.

Debido al mecanismo de acción antiviral y al potencial antiinflamatorio de los SSRIs, que interviene en la señalización celular de la tormenta de citoquinas, diversos estudios observacionales, tanto retrospectivos como prospectivos, se han llevado a cabo (Oskotsky et al. 2021; Calusic et al. 2021), obteniéndose

resultados de interés y logrando así justificar ensayos clínicos para comprobar la eficacia y seguridad de los SSRIs en general, y de la fluvoxamina en particular. Nuestra revisión sistemática y metaanálisis coincide con el metaanálisis de Kacimi et al. (2021), Lee et al. (2021) y Guo et al. (2022), en el que, integrando los datos de los estudios STOP COVID 1, STOP COVID 2 y TOGETHER, se ha visto un beneficio por parte de la intervención para reducir la hospitalización en pacientes con COVID-19 de leve a moderado, no así, en pacientes ya hospitalizados.

Actualmente existe un abanico de opciones para el tratamiento temprano del COVID-19 en pacientes que aún no han progresado a hospitalización, entre estos se encuentran antivirales como Molnupiravir, Paxlovid y Remdesivir, además de anticuerpos monoclonales. Entre las ventajas de la fluvoxamina encontramos la vía de administración, la disponibilidad, el costo y su seguridad.

Los reportes de eventos adversos de los estudios revisados no han informado acerca de un elevado riesgo de su administración, manteniendo un perfil seguro en el uso del medicamento. Entre los eventos reportados encontramos la neumonía, síntomas gastrointestinales (como náuseas y vómitos), dificultad para respirar, dolor de cabeza, dolores musculares, deshidratación e infección bacteriana. Además, se cuenta con un aceptable intervalo de eficacia, el cual debe seguirse justificando, tomando en cuenta que los estudios de STOP COVID 1, STOP COVID 2 y TOGETHER excluyeron a personas con esquema de vacunación completa.

Entre las limitaciones a tomar en cuenta se encuentra que únicamente uno de los autores realizó la búsqueda de artículos por lo que es posible que no se hayan tomado en cuenta otros estudios elegibles. En cuanto a los artículos incluidos, se observa que el esquema de administración del medicamento es diferente entre los estudios. Los años de ejecución también difieren, por tanto, las variantes que circulaban en el momento de los primeros estudios podrían haber variado temporalmente respecto a los más recientes. Se observa que los criterios de evaluación clínica de la enfermedad son diferentes, por lo que no todos los pacientes podrían caracterizarse de igual manera.

Muchas de las terapias actualmente utilizadas para el tratamiento de COVID-19 han sido desarrolladas para esta pandemia, sin embargo, debido a la urgencia, la comunidad científica se ha visto obligada a reutilizar medicamentos con años en el mercado con indicaciones muy diferentes al tratamiento de una enfermedad infecciosa, como es el

caso de los antidepresivos. En este sentido, es de beneficio a la población poder contar con medicamentos ya conocidos, y bien caracterizados, sobre todo para aquel sector de la población, que no tiene acceso a medicamentos específicos para COVID-19.

Conclusión

Con base a la información disponible, se considera que la administración de la fluvoxamina, para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado, podría ser de ayuda en la reducción de la progresión de la enfermedad al disminuir los casos de hospitalización, pero es necesario contar con más ensayos clínicos, a gran escala, para poder confirmar estos hallazgos, al igual que caracterizar mejor a los pacientes candidatos.

Referencias bibliográficas

- 1.Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19. (13 de mayo de 2021). <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
- 2.Rauchman, S. H., Mendelson, S. G., Rauchman, C., Kasselmann, L. J., Pinkhasov, A., & Reiss, A. B. (2021). Ongoing Use of SSRIs Does Not Alter Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 70. <https://doi.org/10.3390/jcm11010070>
- 3.Hashimoto, Y., Suzuki, T., & Hashimoto, K. (2022). Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: A historical review. *Molecular Psychiatry*, 27(4), 1898-1907. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01432-3>
- 4.Critical appraisal skills programme. CASP Randomised Controlled Trial Standard Checklist. (2020). https://casp-uk.b-cdn.net/wp-content/uploads/2020/10/CASP_RCT_Checklist_PDF_Fillable_Form.pdf
- 5.Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies. (2022). https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/10/STROBE_checklist_v4_combined.pdf
- 6.Lenze, E. J., Mattar, C., Zorumski, C. F., Stevens, A., Schweiger, J., Nicol, G. E., Miller, J. P., Yang, L., Yingling, M., Avidan, M. S., & Reiersen, A. M. (2020). Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic covid-19: A randomized clinical trial. *JAMA*, 324(22), 2292. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760>
- 7.NIH Pragmatic trials collaboratory. Rethinking clinical trials. (24 de Agosto de 2021). August 20, 2021: Fluvoxamine for early treatment of covid-19: the stop covid clinical trials(Eric lenze, md). Rethinking Clinical Trials. <https://rethinkingclinicaltrials.org/news/august-20-2021-fluvoxamine-for-early-treatment-of-covid-19-the-stop-covid-clinical-trials-eric-lenze-md/>
- 8.Seftel, D., & Boulware, D. R. (2021). Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(2), ofab050. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab050>
- 9.Reis, G., dos Santos Moreira-Silva, E. A., Silva, D. C. M., Thabane, L., Milagres, A. C., Ferreira, T. S., ... & Mills, E. J. (2022). Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *The Lancet Global Health*, 10(1), e42-e51. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)
- 10.Seo, H., Kim, H., Bae, S., Park, S., Chung, H., Sung, H. S., ... & Chong, Y. P. (2022). Fluvoxamine Treatment of Patients with Symptomatic COVID-19 in a Community Treatment Center: A Preliminary Result of Randomized Controlled Trial. *Infection & chemotherapy*, 54(1), 102. <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0142>
- 11.Oskotsky, T., Marić, I., Tang, A., Oskotsky, B., Wong, R. J., Aghaeepour, N., Sirota, M., & Stevenson, D. K. (2021). Mortality risk among patients with covid-19 prescribed selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *JAMA Network Open*, 4(11), e2133090. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33090>
- 12.Calusic, M., Marcec, R., Luksa, L., Jurkovic, I., Kovac, N., Mihaljevic, S., & Likic, R. (2022). Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(5), 2065-2073. <https://doi.org/10.1111/bcp.15126>
- 13.KacimiSEO, Greca E, Haireche MA, Elhawary AS, Setti MO, Caruana R et al. The Place of Fluvoxamine in the Treatment of Non-critically ill Patients with COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-analysis. *Medrxiv*. 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.12.19.21268044>
- 14.Lee, T. C., Vigod, S., Bortolussi-Courval, É., Hanula, R., Boulware, D. R., Lenze, E. J., Reiersen, A. M., & McDonald, E. G. (2021). Fluvoxamine for outpatient covid-19 to prevent hospitalization: A systematic review and meta-analysis [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.17.21268008>
- 15.Guo, C. M., Harari, O., Chernecki, C., Thorlund, K., & Forrest, J. I. (2022). Fluvoxamine for the early treatment of covid-19: A meta-analysis of randomized clinical trials. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(5), 1315-1320. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-1310>