



Foto: Niaid/Planet Pix via Zuma Press/ Cordon Press

**GUÍA PARA EL MANEJO Y TRATAMIENTO DE CONTACTOS Y PACIENTES CON
COVID-19
COMITÉ TERAPÉUTICO COVID-19
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD
REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**

NOTA: Este esquema está en constante revisión y actualización, según nuevas evidencias científicas y experiencias de Venezuela y otros países en el manejo de la pandemia.

Este esquema es una guía básica que debe ser ajustada según la evaluación clínica de las características de cada paciente, criterio médico y el monitoreo de efectos secundarios propios de cada medicamento

Dirigido a personal médico en la República Bolivariana de Venezuela.

24 de abril de 2020

3:00 pm

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 surgió una epidemia de neumonía viral de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China). El 9 de enero de 2020, el descubrimiento de un nuevo coronavirus (primero llamado 2019-nCoV luego, oficialmente, el SARS-CoV-2) fue anunciado oficialmente por las autoridades de salud China y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este nuevo virus es el agente responsable de esta nueva enfermedad respiratoria infecciosa llamada Covid-19 (para la enfermedad de Coronavirus).

Desde que OMS declaró la alerta internacional en enero de este año, Venezuela formuló el Plan Nacional de Contención y Control del Covid19 e inició actividades de vigilancia específica contra la enfermedad con capacitación del personal de Epidemiología y del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” en técnicas y protocolos para el diagnóstico de laboratorio específico todo esto con el acompañamiento de la OPS/OMS.

En Venezuela, el 13 de marzo se diagnostican los 2 primeros casos. Se toman tempranamente, en comparación con otros países con rápida progresión de casos, medidas de distanciamiento social voluntario, y se inicia el despistaje ampliado a través de una encuesta digital y la visita casa por casa utilizando pruebas rápidas y toma de hisopado faríngeo para confirmación por PCR a casos sospechosos y contactos. Asimismo, se ha organizado una red de 46 hospitales públicos con capacidad para atención de pacientes con COVID-19, se coordina la atención con los servicios privados de salud, y se habilitaron centros de aislamiento y atención para casos leves y casos sospechosos provenientes de países de alta transmisión. Venezuela ha logrado mantener una curva epidémica aplanada con una baja letalidad y una alta tasa de recuperación, gracias a las medidas tomadas para la reducción del contagio en la población general, así como la búsqueda activa de casos para detección, diagnóstico, aislamiento temprano de los casos y tratamiento oportuno.

En Venezuela la salud es un Derecho social fundamental y la atención integral de los casos y contactos incluyendo pruebas diagnósticas y tratamiento son gratuitas, incluso para los pacientes que optan por servicios privados.

Las medidas ilegales de bloqueo contrarias al derecho internacional, causan dificultades en el acceso a los insumos indispensables para mantener las acciones de prevención, control y atención de pacientes COVID-19, sin embargo contamos con la solidaridad de países, de la OPS/OMS y del Sistema de Naciones Unidas en general

Los académicos, científicos y personal especializado de diferentes áreas se han movilizados desde los primeros días de la pandemia de Covid-19 para responder todos a esta situación excepcional. Se están evaluando varias vías de tratamiento. Los investigadores continuarán sus esfuerzos en un compromiso colectivo para servir a la sociedad y cumplir con las expectativas del pueblo Venezolano.

DEFINICIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Caso Sospechoso

A. Una persona con alguna enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria: tos seca, dificultad para respirar) de causa no especificada.

B. Una persona con alguna enfermedad respiratoria aguda, leve, moderada o grave de causa no especificada que, durante los 14 días previos al inicio de la enfermedad, tuvo:
-Antecedente de haber vivido o viajado a un área de transmisión de la enfermedad COVID-19 ó

-Contacto con un caso probable o confirmado de infección por COVID-19, ó

C. Un paciente con neumonía o infección respiratoria aguda moderada o grave sin otra etiología que explique la presentación clínica.

Caso Probable

A. Caso sospechoso para quien las pruebas para determinar COVID-19 no sean concluyente.

B. Caso sospechoso para quien la prueba no pudo realizarse por algún motivo.

C. Caso sospechoso con prueba rápida positiva.

D. Persona con nexo epidemiológico (contacto) con prueba rápida positiva.

Caso Confirmado

Una persona con confirmación de laboratorio PCR de la enfermedad por COVID-19, independientemente de los signos y síntomas clínicos.

Contacto

A. Persona que atiende directamente, sin el equipo de protección personal, a pacientes con COVID-19 confirmados.

B. Personas que comparten un ambiente común de manera cotidiana con un caso COVID-19 confirmado, dentro de un período de 14 días después del inicio de los síntomas.

C. Pasajeros de un medio de transporte que hayan estado situados en un radio de dos asientos alrededor del caso COVID-19 confirmado, dentro de un período de 14 días después del inicio de los síntomas.

Toma de muestra para PCR

1) Casos sospechosos

2) Alta médica (2 con intervalo de 24 horas)

3) Investigación epidemiológica: contactos cercanos sintomáticos o asintomáticos.

4) Control de ingreso de casos importados

5) Casos probables

Grupos de Priorización para toma de muestra para PCR

La realización de pruebas de diagnóstico es una prioridad cuando se identifican los siguientes criterios:

- Criterios relacionados con la gravedad de los cuadros clínicos.
 - Pacientes con sintomatología respiratoria hospitalizados en cuidados intensivos (SDRA en particular);
 - Pacientes con síntomas sugestivos de COVID-19 hospitalizados por neumonitis hipoxémica.

- Trabajadores de la salud con síntomas sugestivos de COVID-19

- Criterios relacionados con una situación.
 - Paciente hospitalizado por otra causa y que se vuelve sintomático (tos, fiebre o disnea).
 - Exploración de un foco de posibles casos (en particular en comunidades de ancianos).
 - Mujeres embarazadas sintomáticas, particularmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

- Criterios relacionados con la presencia de comorbilidad.
 - Personas en riesgo de formas graves como se definió anteriormente y que presentan síntomas sugestivos de COVID-19, siempre que la situación local lo permita.

DEFINICIONES CLÍNICAS

Enfermedad Tipo Influenza (ETI)

Toda persona que manifieste un cuadro Respiratorio Agudo con aparición súbita de temperatura axilar superior o igual a 38 °C y, tos o dolor de garganta, con inicio dentro de los últimos 10 días.

Infección Respiratoria Aguda (IRA)

Son procesos del aparato respiratorio, con evolución menor a 15 días, que se presentan con síntomas relacionados con el aparato respiratorio tales como tos, rinorrea, obstrucción nasal, odinofagia, disfonía o dificultad respiratoria, acompañados o no de fiebre. Existen múltiples agentes infecciosos, como virus o bacterias, que pueden producir enfermedades de este tipo. Entre los más representativos se encuentran virus como la influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus, adenovirus y coronavirus, por mencionar algunos.

Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)

Toda persona de cualquier edad o sexo que presente un cuadro de IRA que presentan dificultad respiratoria por compromiso de tracto respiratorio inferior, con o sin enfermedades concomitantes, y con indicación de manejo hospitalario.

Neumonía

Es una IRA (del tracto inferior) que puede afectar el parénquima de un lóbulo pulmonar completo (neumonía lobular), a un segmento de lóbulo, a los alvéolos próximos a los bronquios (bronconeumonía) o al tejido intersticial (neumonía intersticial). o ambos pulmones, causando inflamación y acumulación de líquido ó pus, produciendo dolor al respirar, entre otros síntomas; limitando la absorción de oxígeno.

Insuficiencia Respiratoria Leve

Se define al cuadro respiratorio que presenta PaO₂ por debajo de 60 mmHg (SaO₂< 90%) y/o la PaCO₂ está por encima de 45 mmHg, no siendo valores rígidos; siempre guiados con la historia clínica y condiciones del paciente. Específicamente en casos de COVID-19 es importante reconocer IR como la disminución de la saturación de oxígeno menor a 90% medido en aire ambiente, medida por oximetría de pulso (SpO₂<92%) y estar alertas en pacientes con FR>30 rpm.

Insuficiencia Respiratoria Moderada /Grave

Se define al cuadro respiratorio que requiere más de 10L/min de O₂ para mantener la SpO₂>90%

TIPO DE TRANSMISIÓN

Transmisión Comunitaria:

Son casos de personas infectadas en los cuáles no puede establecerse ningún nexo epidemiológico con algún caso de COVID-19, a partir de ese instante, se considera que el virus está circulando en la población, en la comunidad.

Transmisión Local:

Cuando la fuente de infección se encuentra dentro de la localidad de los casos.

Casos Importados:

La fuente de infección de los casos se encuentra fuera del área geopolítica del brote.

Bajo Investigación:

Cuando el tipo de transmisión no se ha determinado para ningún caso.

Transmisión Interrumpida:

Cuando se ha demostrado la interrupción de la transmisión durante un número de semanas epidemiológicas establecido.

FASES DE LA ENFERMEDAD

De acuerdo a lo reportado no toda la presentación clínica de COVID-19 puede ser explicada como neumonía viral. Neumonía es inflamación del parénquima pulmonar o síndrome de llenado alveolar de origen infeccioso pero existe el grupo de las neumonías intersticiales que son inflamatorias. El COVID-19 parece tener

características de ambas, dependiendo del momento en que la vemos. Los hallazgos anatomopatológicos, hasta el momento, expresan un espectro de características variadas: hemorragia alveolar, alveolitis, membrana hialina, microtrombosis pulmonar, entre otros. Todos estos hallazgos muestran un espectro complejo de una enfermedad inducida por un virus con más de un mecanismo fisiopatológico.

Hasta el momento se describen cuatro (4) fases de la enfermedad las cuales se muestran en el siguiente cuadro con algunas de las características más importantes.

CARACTERÍSTICAS	FASES			
	Incubación	Infección Viral	Pulmonar	Hiperinflamatoria
Inicio y duración aproximada	Desde el contagio hasta el inicio de los síntomas. 2 a 14 días	Desde el inicio de los síntomas hasta el día 7 7 días	Del día 7 al día 15 Hasta 14 días	Del día 10-15 Hasta 21 días
Clínica	Sin síntomas	Síntomas leves: fiebre, tos seca, diarrea, anosmia	Disnea, neumonía, hipoxia, cambios radiológicos.	SDRA, sepsis, Insuficiencia renal y/o cardíaca aguda. (especialmente en mayores de 65 años con factores de riesgo, caracterizada por una respuesta inflamatoria exacerbada)
Laboratorio	Sin alteraciones	Linfopenia y discreto aumento del Dímero D.	Baja saturación de oxígeno, elevación de Dímero D/LDH, Transaminasas.	Elevación de Ferritina/Dímero D/Proteína C reactiva/ Troponina, Creatinina/ Tiempo de coagulación.
Serología	IgM e IgG negativas	IgM e IgG negativas (ventana)/ IgM positiva e IgG negativa.	IgM positiva e IgG negativa/ IgM positiva e IgG positiva	IgM negativa e IgG positiva
PCR	PCR de hisopado nasofaríngeo puede ser positiva.	PCR de hisopado nasofaríngeo positiva.	PCR de hisopado nasofaríngeo positiva.	PCR hisopado nasofaríngeo puede ser negativa, PCR de muestra de vías respiratorias bajas positiva.
Transmisibilidad	2 días antes del inicio de los síntomas	Alta	Alta	Alta

TRATAMIENTO

1) ASPECTOS GENERALES

- ✓ Los casos confirmados deben ser aislados y tratados en hospitales designados con condiciones de aislamiento y protección eficaces.
- ✓ Iniciar tratamiento según esquema y vigilancia de signos de alerta en casos probables, confirmados y contactos.
- ✓ Los casos críticos deben ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tan rápido como sea posible.
- ✓ Los niños y los lactantes pueden presentar cuadros atípicos, que se manifiestan con síntomas gastrointestinales, tales como vómitos, diarrea, o solo malestar general y/o disnea.

EL TRATAMIENTO EN GENERAL CONSISTE EN

- ✓ Aislamiento del paciente en centros de salud (casos leves) con evaluación médica diaria.
- ✓ Aislamiento en hospital (casos moderados, severos y críticos)
- ✓ Garantizar nutrición adecuada, suficiente aporte calórico
- ✓ Se recomienda el uso de Micronutrientes: Ácido Fólico, Vitamina C, Sulfato de Zinc, y Complejo B.
- ✓ Mantener equilibrio hidroelectrolítico para mantener estabilidad de medio interno
- ✓ Monitoreo de signos vitales, saturación de oxígeno y control de líquidos
- ✓ Monitoreo de rutina: hematología completa, indicadores bioquímicos.
- ✓ La Identificación de paciente con enfermedades crónicas cardiovasculares o respiratorias que no estaban recibiendo los tratamientos para estas patologías de base e indicarlos según evaluación clínica puede reducir las complicaciones.
- ✓ Oxigenoterapia temprana, incluyendo catéter nasal, mascarilla de oxígeno, terapia de oxígeno de flujo alto.
- ✓ El uso temprano de los antivirales puede reducir la incidencia de casos graves y críticos.
- ✓ El uso de esteroides después del 5to día del inicio la enfermedad previene la fase inflamatoria.
- ✓ Sobre la base de la revisión de los resultados obtenidos con esquemas terapéuticos que contribuyen a prevenir precozmente las complicaciones, se establece una recomendación general de tromboprolifaxis que debe ser ajustada a las características de cada paciente, a las condiciones para monitoreo de efectos secundarios y a las contraindicaciones propias de este tratamiento.

2) SIGNOS DE ALERTA PARA REFERENCIA A CENTRO DE SALUD

Criterios clínicos de gravedad en casos probables o confirmados de covid-19 que deben referirse a hospital centinela o CDI

SISTEMA AFECTADO	SÍNTOMAS DE GRAVEDAD
Respiratorio	Disnea, Aumento de expectoración, hemoptisis
Gastrointestinal	Vómitos incoercibles, diarrea con deshidratación
Neurológico	Confusión, letargia

3) MEDIDAS DE SOPORTE PARA CASOS SOSPECHOSOS O CONFIRMADOS DE COVID-19

Soporte Respiratorio: Oxigenoterapia temprana previene complicaciones

Se realiza de forma escalonada de la siguiente manera:

- Cánulas nasales o mascarillas para inhalación de oxígeno
- Catéter nasal para oxigenación a flujo alto o ventilación mecánica no invasiva
- El paciente que recibe Oxigenoterapia debe tener una mascarilla por encima del sistema de oxigenación.
- Ventilación mecánica invasiva:
 - Si las condiciones no mejoran o empeoran en 1-2 horas
 - Usar succión de esputo cerrada según secreción en las vías aéreas, si es necesario, administre un tratamiento apropiado de acuerdo con hallazgos de broncoscopia.
- Ventilación en posición prono por más de 12 horas/día (si hay suficiente personal de salud)

4) MONITOREO RADIOLÓGICO

Monitoreo Radiológico

Es en esencial en el tratamiento

- En la primera etapa de COVID-19, las imágenes muestran múltiples pequeñas sombras irregulares y cambios intersticiales, especialmente en la periferia del pulmón
- A medida que la enfermedad progresa, múltiples opacidades tipo vidrio esmerilado que se infiltran en ambos pulmones que se visualizan como parches o sombras
- En casos severos, puede ocurrir consolidación pulmonar (pulmón blanco).
- Poco frecuente encontrar un derrame pleural en pacientes con COVID-19.

5) TROMBOPROFILAXIS

Tromboprofilaxis

Detección precoz de riesgo de microtrombosis: pacientes con $<92\%$ de SO_2 sospechosos (acelerar Dx con PCR) o confirmados:

Comenzar oxígeno + tromboprofilaxis con el siguiente esquema:

-Si no dispone de Dímero D:

tromboprofilaxis con enoxaparina: -pacientes <80 Kg: 40 mg SC por día; -

pacientes >80 kg: 60 mg SC; -pacientes >100 kg: 40 mg SC dos veces al día

-Si dispone Dímero D:

Valor normal: tromboprofilaxis

Elevación progresiva del Dímero D ó Dímero D >3000 ng/dL ó deterioro de

paO₂/fio₂: anticoagulación completa enoxaparina 1,5 MG/k/ día.

NO USAR EN PACIENTES CON contaje plaquetario <25.000

6) ESQUEMA TERAPÉUTICO ESPECÍFICO PARA PACIENTE ADULTO CON COVID-19

Clasificación clínica	Tratamiento en adulto	Lugar de atención
Paciente probable o confirmado SIN Insuficiencia Respiratoria (IR) ⁽¹⁾ menor de 60 años y SIN comorbilidad	Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 6 días más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 6 días 	Aislamiento
Paciente probable o confirmado SIN (IR) ⁽¹⁾ menor de 60 años con comorbilidades	Hidroxicloroquina base 155 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> 2 tabletas cada 12 horas por 6 días ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 6 días más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 6 días Nota: En pacientes con enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal, monitorear efectos adversos asociados a Cloroquina.	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UCI
Paciente probable o confirmado SIN (IR) ⁽¹⁾ mayores de 60 años con o sin comorbilidad	Hidroxicloroquina base 155 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> 2 tabletas cada 12 horas por 6 días ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 6 días más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 6 días Nota: En pacientes con enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal, monitorear efectos adversos asociados a Cloroquina.	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UCI
Paciente probable o confirmado CON IR ⁽¹⁾ Leve sin comorbilidades	Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): <ul style="list-style-type: none"> menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 6 días más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 6 días 	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UCI
Paciente probable o confirmado CON IR ⁽¹⁾ Leve con comorbilidades (Tratamiento combinado)	Lopinavir/Ritonavir 200/50 mgs (oral): <ul style="list-style-type: none"> 2 cápsulas cada 12 horas por 10 a 14 días Interferón Alfa 2b (subcutáneo)⁽⁵⁾: <ul style="list-style-type: none"> 100.000 a 200.000 UI x kg cada 48 horas por 10 a 14 días 	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UCI
Paciente probable o confirmado CON IR ⁽¹⁾ Moderada o Grave (Primera opción) (Tratamiento combinado) En caso de requerir ventilación invasiva retirar interferón	Lopinavir/Ritonavir 200/50 mgrs (oral): <ul style="list-style-type: none"> 2 cápsulas cada 12 horas por 10 a 14 días Interferón Alfa 2b (subcutáneo): <ul style="list-style-type: none"> 200.000 a 400.000 UI x kg, cada 48 horas por 10 a 14 días. Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): <ul style="list-style-type: none"> menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 6 días más de 50 kg: 300 mgs cada 12 horas por 6 días Metilprednisolona⁽⁶⁾: 0,5 a 1mg/Kg cada 12 horas 3-6 días	Ingreso UCI
Paciente probable o confirmado CON IR ⁽¹⁾ Moderada o Grave (Segunda opción) (Tratamiento combinado) En caso de requerir ventilación invasiva retirar interferón	Ribavirina (oral): <ul style="list-style-type: none"> 800 mgs a 1.200 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días. ó Remdesivir (endovenoso): <ul style="list-style-type: none"> Día 1: 200 mgs, dosis de carga Día 2 a 10: 100 mgs, dosis diaria Interferón Alfa 2b (subcutáneo): <ul style="list-style-type: none"> 200.000 a 400.000 UI x kg, cada 48 horas por 10 a 14 días. Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)⁽⁴⁾: <ul style="list-style-type: none"> menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 6 días más de 50 kg: 300 mgs cada 12 horas por 6 días Metilprednisolona⁽⁶⁾: 0,5 a 1mg/Kg cada 12 horas 3-6 días.	Ingreso UCI

7) ESQUEMA TERAPÉUTICO ESPECÍFICO PARA DE NIÑOS CON COVID-19

Clasificación clínica	Tratamiento en niño	Lugar de atención
Paciente probable o confirmado SIN Insuficiencia Respiratoria (IR)⁽¹⁾	Sintomático	Aislamiento
Paciente probable o confirmado SIN (IR)⁽¹⁾ con comorbilidades	Sintomático	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UCI
Paciente probable o confirmado CON IR⁽¹⁾ Leve sin comorbilidades²	Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> • menos de 25 kgs: 6,5 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días • 25 a 50 kgs: 10 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días <p style="text-align: center;">ó</p> Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> • 2,5-5 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días 	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UCI
Paciente probable o confirmado CON IR⁽¹⁾ Leve con comorbilidades⁽²⁾ (Tratamiento combinado)	Lopinavir/Ritonavir 80/20 mgrs (suspensión oral): <ul style="list-style-type: none"> • 7-15 Kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Día 1: 12 mgs x kg, dosis de carga ○ Día 2 a 10: 12 mgs x kg/día en 2 dosis • 15-50 Kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Día 1: 10 mgs x kg, dosis de carga ○ Día 2 a 10: 10 mgs por kg/día en 2 dosis Interferón Alfa 2b (subcutáneo): <ul style="list-style-type: none"> • 3,5-6 millones UI por m²sc⁽⁴⁾ cada 48 horas por 10-14 días 	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UCI
Paciente probable o confirmado CON IR⁽¹⁾ Moderada o Grave (Primera opción) (Tratamiento combinado) En caso de requerir ventilación invasiva retirar interferón	Lopinavir/Ritonavir 80/20 mgrs (suspensión oral): <ul style="list-style-type: none"> • 7-15 Kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Día 1: 12 mgs x kg, dosis de carga ○ Día 2 a 10: 12 mgs x kg/día en 2 dosis • 15-40 Kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Día 1: 10 mgs x kg, dosis de carga ○ Día 2 a 10: 10 mgs por kg/día en 2 dosis Interferón Alfa 2b (subcutáneo): <ul style="list-style-type: none"> • 3,5-6 millones UI por m²sc⁽⁴⁾ cada 48 horas por 10 a 14 días Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> • menos de 25 kgs: 6,5 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días • 25 a 50 kgs: 10 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días <p style="text-align: center;">ó</p> Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)⁽³⁾: <ul style="list-style-type: none"> • 2,5-5 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días 	Ingreso UCI

ESQUEMA TERAPÉUTICO PARA TRATAMIENTO DE NIÑOS CON COVID-19 continuación...

Clasificación clínica	Tratamiento en niños	Lugar de atención
<p>Paciente probable o confirmado CON IR⁽¹⁾ Moderada o Grave (Segunda opción)</p> <p>(Tratamiento combinado)</p> <p>En caso de requerir ventilación invasiva retirar interferón</p>	<p>Ribavirina (oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 40 kg: 15 a 25 mgs x kg/día en dos dosis por 10 a 14 días. <p style="text-align: center;">ó</p> <p>Remdesivir (endovenoso):</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos 50 kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Día 1: 5 mgs x kg, dosis de carga ○ Día 2 a 10: 2,5 mgrs x kg, dosis diaria <p>Interferón Alfa 2b (subcutáneo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,5-6 millones UI por m²sc⁽⁴⁾ cada 48 horas por 10 a 14 días <p>Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral)⁽³⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • menos de 25 kgs: 6,5 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días • 25 a 50 kgs: 10 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días <p style="text-align: center;">ó</p> <p>Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)⁽³⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,5-5 mgs x kg/día en 2 dosis por 6 días 	<p>Ingreso UCI</p>

NOTAS DE INTERÉS:

- ⁽¹⁾ Importante identificar precozmente la insuficiencia respiratoria (IR), definida como:
- **Insuficiencia Respiratoria leve** cuando la PaO₂ está por debajo de 60 mmHg (SaO₂< 90%) y/o la PaCO₂ está por encima de 45 mmHg, no siendo valores rígidos; siempre guiados con la historia clínica y condiciones del paciente. Específicamente en casos de COVID-19 es importante reconocer IR como la disminución de la saturación de oxígeno menor a 90% medido en aire ambiente medida por oximetría de pulso (SpO₂<92%) y estar alertas en pacientes con FR>30 rpm.
 - **Insuficiencia respiratoria moderada/grave:** Si requiere más de 10L/min de O₂ para mantener la SpO₂>90%
- ⁽²⁾ Comorbilidades que agravan el pronóstico del paciente con coronavirus: enfermedad respiratoria crónica, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, pacientes oncológicos y pacientes inmunosuprimidos.
- ⁽³⁾ En pacientes que reciben tratamiento combinado con hidroxiclороquina o cloroquina se debe monitorear el segmento QT en el electrocardiograma, cada 24 horas. En pacientes en tratamiento antimalárico con Artemeter/Lumefantrine o Artesunato/Mefloquina **NO usar** ni Fosfato de Cloroquina, ni Hidroxiclороquina.

En pacientes que recibieron profilaxis con cloroquina se ajusta el tratamiento para no exceder los 6 días, excepto en los casos en que el médico tratante considere beneficioso prolongar hasta los 10 días bajo monitoreo diario de efectos adversos. Ver anexos sobre efectos adversos y contraindicaciones e interacción con drogas de estos medicamentos.

(4) Cálculo de m2sc:

menos de 10 kg= (peso x 4)+9/100

más de 10 kg= (peso x 4)+7/(peso+90)

(5) El Interferón administrado por vía subcutánea desde el inicio contribuye significativamente a prevenir las complicaciones, puede ocasionar síntomas sistémicos como fiebre que deben ser considerados para un adecuado seguimiento de la evolución clínica. No debe usarse en pacientes con ventilación invasiva.

(6) Durante la administración de metilprednisolona se debe realizar control de glicemia, tratar de mantener el paciente euglicémico la mayor parte del tiempo posible y tener precaución en pacientes: hipertensos, obesos y diabéticos.

- ✓ En caso de paciente sospechoso o confirmado con covid-19 más comorbilidad de enfermedad respiratoria crónica, no usar aerosol terapia con nebulizaciones. en estos casos, se recomienda terapia con aerosol presurizado.
- ✓ Se indicarán antibióticos en infecciones nosocomiales según criterio médico con monitoreo de efectos adversos
- ✓ En pacientes con tubo endotraqueal, los medicamentos por vía oral pueden ser suministrados por sonda naso-gástrica
- ✓

8) ESQUEMA TERAPÉUTICO ESPECÍFICO PARA TRATAMIENTO DE EMBARAZADAS

Tratamiento

- Igual que el esquema de adulto
- Ajuste de dosis de cloroquina en el embarazo
- Abordaje multidisciplinario
- El personal de salud debe educar y asegurarse del cumplimiento de la higiene de parte de la mamá y el uso correcto de la mascarilla.

9) SIGNOS DE ALARMA EN CASOS SEVEROS Y CASOS CRÍTICOS

Casos Severos

Los adultos que cumplan cualquiera de los siguientes:

- (1) dificultad respiratoria, RR \geq 30 respiraciones / minuto;
- (2) La saturación de oxígeno \leq 93% en estado de reposo;
- (3) la concentración de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) / oxígeno (FiO₂) \leq 300mmHg (1 mmHg = 0.133kPa).

Para una altitud por encima de 1000 metros, los valores PaO₂ / FiO₂ deben ajustarse basándose en la ecuación de PaO₂ / FiO₂ x [presión atmosférica (mmHg) / 760].

Los pacientes con signos de progresión de lesiones en imágenes pulmonares > 50% dentro de un periodo de 24 a 48 horas deben ser tratados como casos graves.

Casos Críticos

Cumplan con alguno de los siguientes:

- (1) Falla respiratorio fallo se produce y la ventilación mecánica es requerida;
- (2) Presenta complicación con otros fallos orgánicos que requiere un seguimiento y tratamiento en la UCI.

Signos de Alarma en Casos Severos y Críticos

- Disminución progresiva de linfocitos de sangre periférica
- Aumento progresivo de los factores periféricos tales como Dímero D (en complicaciones hemorrágicas), LDH y Ferritina, IL-6 y la proteína C reactiva;
- Rápido progresión de imágenes pulmonares (corto período de tiempo).

10) PROFILAXIS PARA PERSONAS SANAS (SIN COMORBILIDAD) EN CONTACTO DIRECTO CON PACIENTES CONFIRMADOS CON COVID-19

Tratamiento	Lugar de atención
Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): <ul style="list-style-type: none"> • 10 a 25 kg: 75 mgs dosis diaria por 6 días • 25 a 50 kg: 150 mgs dosis diaria por 6 días • más de 50 kg: 300 mgs dosis diaria por 6 días 	Aislamiento

11) CONDUCTA PARA PERSONAL DE SALUD SANO QUE HA ESTADO EN CONTACTO DIRECTO CON PACIENTES CONFIRMADOS CON COVID-19 Y NO UTILIZÓ LA DEBIDA PROTECCIÓN

Conducta a seguir

- Usar la protección personal debida
- Tomar tratamiento profiláctico
- Al primer síntoma sospechoso de COVID-19, realizar diagnóstico y aislamiento en hogar hasta tener el resultado de laboratorio

12) CRITERIOS DE ALTA

Criterios de alta

a) Paciente sin síntomas por 5 días y con estabilidad clínica

Valores de estabilidad clínica y de laboratorio:

<100 LPM (latidos por minuto)

<24 RPM (respiraciones por minuto)

<37,2 °C

> 90 mmHg PAS (presión arterial sistólica)

>92% SpO2

Nivel de conciencia adecuado

Linfocitos normales

Plaquetas normales

LDH normal

MÁS

b) Tener dos (2) pruebas por PCR negativas tomadas con intervalos de 24 horas.

MÁS

c) Enviar a aislamiento domiciliario durante 14 días para evitar transmisión y vigilancia preventiva para detectar precozmente recaídas.

Anexos: Fichas técnicas de fosfato de cloroquina, hidroxicloroquina, ritonavir/lopinavir, interferón alfa 2 B y azitromicina

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arabi YM, Fowler R y Hayden FG. Critical care management of adults with severe community acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* (2020) 46:315-328. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32040667>
2. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y et al. Ribavirin and Interferon Therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome: A multicenter observational study. *Clinical Infectious Diseases*, ciz544. June 2019. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz544/5523209>
3. Cao, B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, *NEJM*, April 12, 2020. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282>
4. Chan KS, Lai St, Chu CM et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir /ritonavir: a multicenter retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003 Dec; 9 (6):399-406. Abstract. Disponible en: <https://pubmed.gov/14660806>.
5. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; Mar 27. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/137244>
6. Chen J, Danping L, Liu L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19. *J Zhejiang University.* March 20. Disponible en: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
7. Chen RC, Tang XP, Tan SY et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006 jun; 129(6):1441-52. Abstract. Disponible en: <https://pubmed.gov/16778260>
8. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004 Mar; 59 (3): 252-6. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/59/3/252>
9. Competencias em controle de infecção Hospitalar Dr. Antonio Tadeu Fernandes (CCIH). Lopinavir/Ritonavir, oseltamivir, ganciclovir, cloroquina e hidroxicloroquina; glucocorticoides; remdesivir, tocilizumab, plasma convalescente, oxigenoterapia com canula nasal, ressuscitação com fluidoterapia. Informe diario de evidencias/Covid-19. Busca realizada entre 10-12 abril 2020. Disponible en: <https://www.ccih.med.br/lopinavir-ritonavir-oseltamivir-ganciclovir-cloroquina-e-hidroxicloroquina-glucocorticoides-remdesivir-tocilizumab-plasma-convalescente-oxigenoterapia-com-canula-nasal-ressuscitacao-com-flu/>
10. Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 12; 43(3):185-188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164085>
11. Dong L, Hu S y Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Communication. Drugs Discoveries & Therapeutics.* 2020; 14(10):58-60. Disponible en: https://www.ijstage.ist.go.jp/article/ddt/14/1/14_2020.01012/_article

12. Gao J, Tian Z y Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of Covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci trends*. 2020, Mar 16; 14(10):72-73. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/article
13. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi et al. Covid-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
14. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int Antimicrob Agents*, 2020 Mar 20:105949. Disponible en: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf
15. Guan Wj, Laing WH, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020; Mar 26. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/03/17/13993003.00547-2020>
16. Guan WJ, Ni Zy, Hu Y et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM*. 2020; Feb 28. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
17. Guastalegname M y Vallone A. Could chloroquine/hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus disease 2019 (Covid-19) treatment? *Clin Infec Dis*. 2020 Mar 24. Pii: 5811416. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa321/5811416>
18. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)
19. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; (published online Jan 24.) Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
20. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020, Apr 11. Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v1.0.3.pdf>
21. Lang W, Wenbo HE, Xiaomei Y et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301468>
22. Liu F, Xu A, Zhang Y et al. Patients of Covid-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and increase of eosinophil may predict the outcome of Covid-19 progression. *Int Infect Dis*. 2020 Mar 12. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30132-6/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30132-6/pdf)
23. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani W y Alexander PE. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020 March 18. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15239>
24. Massachusetts General Hospital. Covid-19 Treatment Guidance. Versión 2.01. April 11, 2020. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>
25. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020 Mar 16. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)
26. Miró, JM. Actualización sobre la situación de la Covid-19. April, 2, 2020. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=VcURN4Nnaji&feature=youtu.be>
27. National Institute for Health and care excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. 2020, March 20. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159/resources/covid19-rapid-guideline-critical-care-in-adults-pdf-66141848681413>
28. Park SY, Lee JS, Son JS et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2019 Jan; 101(1):42-46. Disponible en: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(18\)30484-5/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(18)30484-5/fulltext)
29. Phua J, Weng L, Ling L et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (Covid-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020; Apr 6. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(20\)30161-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30161-2.pdf)
30. Russell CD, Millar JE y Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019 nCoV lung injury. *Lancet RM*, 2020, 395, February 6, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30317-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext)
31. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*, 2020; **11**, 222. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
32. Siddiqui HK y Mehra MR. COVID-19 illness in Native and Immunosuppressed States: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. March 25, 2020. Disponible en: <http://samin.es/wp-content/uploads/2020/03/Paper-inflamaci%C3%B3n.pdf.pdf.pdf>
33. Sociedad Argentina de Infectología. Consenso provisorio de tratamiento farmacológico de la infección por SARS-CoV-2, 13 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.semes.org/wp-content/uploads/2020/03/7.-SOCIEDAD-ARGENTINA-DE-INFECTOLOG%C3%8DA.-COVID-19-Tratamiento-farmacol%C3%B3gico-Versi%C3%B3n-13-2-20.pdf>
34. Solaimanzadeh I. Acetazolamide, nifedipine and phosphodiesterase inhibitors: rationales for their utilization as adjunctive countermeasures in the treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Cureus*, 2020; 12(3):e7343. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096066/>
35. Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al. Covid-19: combining antiviral anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27, piiS1473-3099(20) 30132-8. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30132-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30132-8/fulltext)

36. Suárez-Mutis MC, Martínez-Espinoza FE y García Serpa Osorio-de-Castro C. Orientações sobre o uso da cloroquina para tratamento da pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Instituto Oswaldo Cruz. Disponible en: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_pdf
37. Universidad de Zhejiang. Manual de Prevención y Tratamiento del COVID-19. Facultad de Medicina Liang, T (edit). Disponible en: <https://www.sesst.org/wp-content/uploads/2020/04/manual-de-prevencion-y-tratamiento-de-covid-19-standard-spanish.pdf.pdf>
38. Villar J, Ferrando C, Martínez D et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* RM, 2020, February 7. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30417-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30417-5/fulltext)
39. Vincent JL y Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with Covid-19. *Lancet Respir Med.* 2020; Apr 6. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(20\)30165-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30165-X.pdf)
40. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO. Geneva, Jan 28, 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
41. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance (versión 1.2) WHO. 13 March 2020. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_10&download=true
42. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13. Pii: 2763184. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
43. Wu J, Li W, Shi X et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (Covid-19). *J Inter Med.* 2020 Mar 27. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/joim.13063>
44. Xu K, Cai H, Shen Y et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Feb 21;49(1):0. [Article in Chinese] Abstract. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32096367>
45. Zhang L y Liu Y. Potencial interventions for Novel Coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020 May;92(5):479-490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32052466>
46. Zhou D, Sheng-Ming D y Tong Q. Covid-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>
47. Feuerstein A y Herper M. Early peak on Gilead coronavirus drug suggest patients are responding to treatment. *STATREPORTS.* 2020. Apr 6. Disponible en: <https://www.statnews.com/2020/04/16/early-peek-at-data-on-gilead-coronavirus-drug-suggests-patients-are-responding-to-treatment/>
48. Redacciónmédica. Coronavirus: Italia abre la puerta a la heparina como tratamiento. 2020, Abril 14. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-italia-abre-puerta-heparina-tratamiento-3838>
49. Insignares-Carrione E y Bolan B. Determination of the effectiveness of oral chlorine dioxide in treatment of Covid-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343742?cond=covid+19&cntry=CO&draw=2&rank=1>
50. ul Qamar TM, Alqahtani SM, Alamri MA y Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020, March 26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920301271?via%3Dihub>
51. Costanzo M, De Giulio MAR y Roviello GN. SARS-CoV-2: Recent reports on antiviral therapies based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesavir, Favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem.* 2020, Apr 16. ABSTRACT. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297571/>
52. Jackson Health System/University of Miami Health System COVID-19 Treatment Information April 17, 2020.
53. Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D et al. COVID-19 an thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *JACC.* 2020, Apr. Disponible en: <http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/04/15/jacc.2020.04.031>