

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

1- TITULO-

Tratamiento de pacientes con Síndrome agudo respiratorio por COVID-19 en unidad de cuidados críticos.
Informe de horizonte terapéutico -

2- OBJETIVO DEL INFORME

Analizar el grado de evidencia sobre las opciones terapéuticas para el tratamiento de las complicaciones debidas a COVID-19.

Establecer una recomendación para Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza

3- INTRODUCCION

a. CONDICION/ENFERMEDAD/NECESIDAD ATENDIDA

El Síndrome de Agudo Respiratorio Severo por Coronavirus (SARS-CoV-2) es una enfermedad respiratoria aguda causada por un nuevo coronavirus (COVID-19 identificado por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan(Hubei, China) mundo. ¹

COVID-19, es un virus ARN, miembro de los coronavirus del género beta estrechamente relacionados con el SARS-CoV 2. Los signos comunes de COVID-19 incluyen fiebre, tos y dificultad para respirar. La definición de caso confirmado de la OMS establece que es la infección confirmada por laboratorio independientemente de los signos y síntomas clínicos. ²

Al momento, no existe un tratamiento antiviral específico para COVID-19, pero la atención de apoyo puede ayudar a aliviar los síntomas y debe incluir el apoyo de las funciones vitales de los órganos en casos severos ³. Existen sin embargo varios ensayos clínicos de terapias en estudio, desde vacunas a drogas, como se analiza más adelante.

El brote comenzó en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, y se declaró una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. La distribución geográfica incluye a China, la mayor parte de Europa, Reino Unido e Irlanda, Corea del Sur. Existen 322 930 casos confirmados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), incluidas 14 510 muertes en 151 países de todo el mundo informadas por la OMS al 23 de marzo de 2020. ⁴

SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona., entre contactos cercanos (dentro de 2mts) a través de gotitas respiratorias producidas con una persona infectada tose o estornuda. El contacto con fómites puede ser posible, pero no se cree que sea la ruta principal de transmisión. Se cree que las personas infectadas son más contagiosas cuando son más sintomáticas, aunque es posible que se propague un poco antes de mostrar síntomas. ¹

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

De la información reportada se sabe que tiene un período de incubación promedio de 5.2 días (2-14 días) y se estima que cada caso transmite la infección a otras 2.2 personas en Wuhan, China.⁵ Alrededor del 80% de los casos de COVID-19 pueden ser leves.⁶

Los síntomas comunes de inicio incluyen fiebre, tos, dificultad respiratoria.

PRONOSTICO:

En cuanto al pronóstico de los pacientes, se ha reportado una tasa de mortalidad general del 2,3% para los primeros pacientes con COVID-19 en China, con una mayor mortalidad en pacientes con edad avanzada.⁶ La edad avanzada y enfermedad cardiovascular preexistente está asociada con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.⁷ Los antecedentes de tabaquismo y edad avanzada están asociados con el deterioro en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 en China.⁸

La información proveniente del brote epidémico en Italia y España indica una letalidad del 4,3%. El estado de avance de la enfermedad y número de casos pueden obtenerse en la página de la OMS. Al día 23/2020 se registraban 332.930 casos en el mundo y un total de 14.510 muertes, con un total de 225 casos en Argentina y 4 muertes.⁹

La enfermedad es emergente por lo que la actualización de su comportamiento epidemiológico se produce conforme el avance de la misma entre la población.

4- METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda no sistemática en la bibliografía, consultando portales de la OMS; OPS, Medline (“(ncov[All Fields] AND "19 (Lond)"[Journal]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "loattrfull text"[sb])”), bases de datos de ETS (CDYork, EUnhta, HTAi, Brisa, Conitec, Cenetec) así como agencias reguladoras en salud (OSTEBA, PBAC, CADTH, NICE), con el término También se consultaron portales de Sociedades científicas, y registros de ensayos clínicos en curso (Clinical Trials,) con el término “ SARS-CoV 2 infection”. Se realizaron consultas a informantes claves del Ministerio de Salud tales como neumólogos, infectólogos y epidemiólogos.

5- DESCRIPCION DE LAS TECNOLOGÍAS EN HORIZONTE

- a- **La OMS en un documento sobre directrices clínicas**¹⁰ ha establecido para el Manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica y SDRA la implementación de asistencia ventilatoria

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

mecánica y el Manejo del shock séptico. En su punto sobre Tratamiento, enfatiza en que no existe ningún tratamiento específico disponible para pacientes con SARS- COVID_19. Además que el uso de medicamentos no aprobados, debe seguir las pautas éticas propias del uso de medicación para uso no autorizado ó compasivo. Los tratamientos no autorizados deben ser administrados únicamente en contexto de ensayos clínicos éticamente evaluados o mediante la aplicación de la metodología MEURI bajo estricto seguimiento.¹¹ Esto implica que la indicación de medicamentos no autorizados para una patología debe realizarse siguiendo una serie de criterios que incluyen finalmente la adopción de un formulario de Consentimiento informado (FCI) en el paciente, aprobado por un Comité independiente.

- b- **Los CDC** en su guía clínica provisoria sobre manejo clínico de los casos confirmados incluye la implementación inmediata de las medidas recomendadas de prevención y control de infecciones y el manejo de apoyo de las complicaciones, incluido el soporte avanzado de órganos si está indicado. Recomiendan evitar los corticosteroides, debido a la posibilidad de prolongar la replicación viral como se observa en pacientes con MERS-CoV.¹²

En lo referido a los tratamientos, aclaran *que no hay medicamentos antivirales autorizados* por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para tratar a pacientes con COVID-19. Algunos estudios in vitro o in vivo sugieren una posible actividad terapéutica de compuestos contra coronavirus relacionados, pero no hay datos disponibles de ensayos controlados aleatorios en humanos para respaldar la recomendación de cualquier terapéutica en investigación para pacientes con COVID-19 confirmado o sospechado en este momento.

b.1 Remdesivir, es un medicamento antiviral en investigación que se informó que tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV-2.¹³ En China, se han implementado múltiples ensayos clínicos de terapéutica en investigación, incluidos dos ensayos clínicos de remdesivir. Un ensayo clínico controlado aleatorizado adaptativo del NIH ha sido autorizado para investigar terapéutica de investigación para pacientes hospitalizados con COVID-19 en los Estados Unidos.¹⁴ Hay disponibles otros ensayos de remdesivir para pacientes con COVID-19 en los EE. UU: para participantes graves y leves respectivamente.^{15, 16}

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Algunos pacientes con COVID-19 han recibido tratamiento no controlado con otros antivirales en investigación, como lopinavir-ritonavir e interferón alfa inhalado.^{17, 18}

- c- **El Ministerio de Sanidad Español** en su Protocolo de Manejo Clínico de pacientes con SARS-COVID-19 refuerza la información de que no existe tratamiento específico y que los tratamientos no autorizados deben indicarse exclusivamente bajo contexto de ensayos clínicos.¹⁹
- Cloroquina/hidroxiclороquina: eficacia en estudio, no existe dosis establecida
 - Oseltamivir: no establecida su eficacia, probablemente ha sido utilizado en la co-infección por gripe.
 - Lopinavir/ritonavir en **monoterapia para neumonía** no grave secundaria a SARS_Covid19. Ha demostrado solo actividad in vitro. Se ha administrado en a los 99 pacientes descritos por Nanshan et al⁽²⁰⁾ durante 3 a 14 días, combinado con otros antivirales. Se trató de un estudio retrospectivo. Existen ensayos clínicos en curso (Phase 3 for 2019-nCoV (NCT04252274, NCT04251871, NCT04255017,) y también en China para MERS (Phase 2/3 for MERS (NCT02845843)).
En un Ensayo clínico en adultos con infección confirmada por SARS-COV-2, la combinación lopinavir/ritonavir no mostró beneficio clínico comparado con la atención estándar, reduciendo en 1 día la mejora clínica.²¹
 - Lopinavir/ritonavir+IFN a-2b nebulizado: tratamiento recomendado por autoridades china, ensayo clínico en curso para SARS 2.
 - Lopinavir/ritonavir+ Inteferón B1b: indicación no aprobada. Ensayo clínico en curso para MERS. Requiere FCI.²²
 - Remdesivir: Tiene actividad in vitro para coronavirus, demostrando en una publicación reciente que junto a Interferon B tienen actividad antiviral superior frente a Lopinavir/ritonavir.²³ Se trata de un tratamiento no autorizado, requiere FCI. Hay dos estudios para COVID-19 en curso (Phase 3 for 2019-nCoV (NCT04252664, NCT04257656) para pacientes graves y leves respectivamente.^{15,}
¹⁶
- d- **La Sociedad Argentina de Infectología (SADI)**²⁴ ha publicado un consenso provisorio sobre el tratamiento de la infección por SARS-COVID-19 (fecha 13-03-20). Se recomienda una pauta de tratamiento en base lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina, darunavir/ritonavir basado en las siguientes valoraciones:
- Lopinavir/ritonavir: indicación no aprobada en Argentina, con estudios en curso y resultados provenientes de estudios recientes con bajo número de participantes.

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La serie más abultada procede de una cohorte retrospectiva (n=1052) del año 2003.²⁵

- b. Cloroquina/hidroxiclороquina: fármacos antipalúdicos han sido señalados con posible eficacia para la infección por COVID-19. Tales indicaciones no aprobadas en Argentina. El estudio que sustenta su uso se trata de un consenso de expertos chinos²⁵

- e- La búsqueda en Clinical Trials, base de datos más exhaustiva disponible sobre ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas arrojó un total de 20 estudios en curso. De ellos, se destacan en la Tabla 1 los que incluyen drogas para intervención

TABLA 1: Ensayos clínicos autorizados para la infección por SARS-CoV-2. Fuente: Clinical Trials.gov.

| TITULO | DISEÑO | INTERVENCIONES EN ESTUDIO | CENTRO DE INVESTIGACION | ESTADO | IDENTIFICADOR CLINICAL TRIALS |
|---|--|---|---|--------------|-------------------------------|
| Profilaxis posterior a la exposición para SARS-Coronavirus- 2 | ECCA- 1500 participant es | Hidroxiclороquina vs Placebo | Univ. Minnesota (EE.UU,) | Reclutado | NCT04308668 |
| Estudio seguridad e inmunogenicidad vacuna 2019-nCoV (mRNA-1273) para prevenir la infección por SARS-CoV- 2 | ECCA-45 participant es -Fase 1 | Biológico: ARNm-1273 | Int Nac Alergias y Enf.Infecciosas (NIAID)EE.UU | Reclutado | NCT04283461 |
| Estudio noruego sobre la enfermedad del coronavirus 2019 (NO COVID-19) | Pragmático -Etiqueta Abierta-202 participant es-Fase 4 | Hidroxiclороquina vs Placebo | Hospital Universitario, Akershus | No reclutado | NCT04316377 |
| Eficacia y seguridad de IFN- α 2 β en el trat. de nuevos pacientes con coronavirus | ECCA-Fase 1-Etiqueta abierta-328 participant es | interferón humano recombinante α 1 β por nebulización vs. Tratamiento estándar | Hospital Tongji, China. | No reclutado | NCT04293887 |
| Ensayo de tratamientos para | ECCA-Fase 3- 3200 | SoC* solo versus SoC + Remdesivir versus | Institut National de | No reclutado | NCT04315948 |

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

| | | | | | |
|---|------------------------------|---|--|--------------|-------------|
| COVID-19 en adultos hospitalizados (DisCoVeRy) | participantes | SoC + Lopinavir / Ritonavir versus SoC + Lopinavir / Ritonavir más interferón β-1a | la Santé Et de la Recherche Médicale, France | do | |
| Estrategia de terap.oxígeno secuencial para pacientes con COVID-19 (SOTSPC) | Observacional | oxigenoterapia convencional, alto flujo, ventilación no invasiva y ventilación invasiva | Hospital Popular Provincial de Henan | Reclutado | NCT04312100 |
| Tocilizumab para Neumonitis severa SARS-CoV 2 | ECCA-Fase 2-30 participantes | Tocilizumab i.v. | Università Politecnica delle Marche ITAL | No reclutado | NCT04315480 |

*SoC: estándar de cuidado, en inglés

Finalmente se ha propuesto el aislamiento de las personas como medida para reducir la diseminación de la infección. En una revisión sistemática hallaron que tal medida es moderadamente efectiva en reducir la mitigación durante la pandemia de influenza en el año 2009, como así también sobre las intervenciones en la población escolar^{27,28}

El Ministerio de Salud de la Nación ha emitido en su documento Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID19, establece que el tratamiento de las complicaciones y las medidas de soporte oportuno son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbimortalidad de personas con COVID-19. El tratamiento antiviral específico con Lopinavir/Ritonavir posee escasa evidencia y de bajo nivel, elevado riesgo de reacciones adversas, por lo que debe considerarse el riesgo/beneficio de la prescripción. No obstante recomienda el inicio precoz con esquema de Lopinavir/ritonavir ante neumonía grave con necesidad de cuidados críticos (UTI).²⁹

6- VALORACION DE LAS EVIDENCIAS

a-Magnitud del problema: los brotes epidémicos generan un entorno de elevadísima incertidumbre para pacientes, equipos de salud, gestores y la sociedad en su conjunto. La pandemia de Covid-19 por sus epidemiología aún desconocida y por no contarse con tratamientos

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

dirigidos para prevenirla (vacunas) ó mitigarla (medicamentos) ha supuesto un problema grave para los sistemas de salud, incluida nuestra región.

b-Calidad de la Evidencia: Del conjunto de pautas clínicas analizadas puede establecerse que se trata **de evidencias de baja calidad**, la mayoría de ellas ensayos clínicos en curso y por lo tanto uso no autorizado de las tecnologías propuestas. El resto de recomendaciones son consensos de expertos que como es sabido, ocupan el nivel más bajo de calidad de la evidencia. Es probable que futuras investigaciones cambien la evidencia disponible y/o permitan valorar la magnitud del beneficio clínico.

c-Impacto presupuestario y/o costo-efectividad: no valorado

d- Impacto en la salud pública y en la equidad en salud:

Desde la perspectiva del paciente deben considerarse que se trata de drogas sin autorización, por lo que requieren ser utilizadas bajo uso de Consentimiento informado.

Desde la perspectiva del sistema de salud, son drogas con indicación para otras patologías y dada la baja calidad de la evidencia que sustenta su posible indicación en este caso y atento a las predicciones de casos en la provincia de Mendoza, podría representar además de un uso no seguro, afectando la equidad en salud.

La combinación Lopinavir/ritonavir en Mendoza se encuentra enmarcada dentro del programa Nacional de SIDA, donde registra disminución en su utilización por cambios de esquemas. Su implementación en otra indicación puede afectar una población para la cual está indicado.

El impacto en la equidad se valora como bajo, ya que la situación de pandemia junto a la centralización de la atención de los posibles casos, mitigarían que existan diferencias de indicación y uso de las estrategias, entre grupos poblacionales.

7- CONCLUSIONES

No existen al momento tecnologías específicas que apoyen un uso racional el tratamiento de pacientes con Síndrome agudo respiratorio por COVID-19 en unidades de cuidados críticos.

Si bien existen razones plausibles para anticipar efectos entre las drogas antivirales, las mismas no han sido aún aprobadas para tal indicación.

El uso de medicación sin licencia autorizada requiere resguardos éticos, tales como el consentimiento informado de los pacientes. Ofrecer a los pacientes la participación en futuros ensayos clínicos que se desarrollen en la provincia es una opción que deberá evaluarse por las autoridades y equipos de salud.

En Anexo 1 se presenta modelo de Formulario de Consentimiento Informado

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

FECHA de EMISION: 25/03/20.

Sujeto a revisiones posteriores y cambio en la dinámica de la condición analizada.

8- BIBLIOGRAFIA

- 1- DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 -. Registro No. T1579903929505 , COVID-19 (Nuevo Coronavirus) ; [actualizado el 27 de enero de 2020 , Consultado el 20/03/20]. Disponible en <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T1579903929505> . Se requiere registro e inicio de sesión.
- 2- WHO- Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. Interim guidance. Feb.2020. Consultado el 18/03/20 Disponible at [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- 3- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Consultado el 18/03/20 . Disponible at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
- 4- WHO-Coronavirus disease- Situation report. Consultado el 23/03/20. Disponible at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=d97cb6dd_2
- 5- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jan 29]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2001316. doi:10.1056/NEJMoa2001316. Consultado el 19/03/20
- 6- Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. Consultado el 19/03/20
- 7- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. Intensive Care Med. 2020;10.1007/s00134-020-05991-x. doi:10.1007/s00134-020-05991-x. Consultado el 19/03/20
- 8- Liu W, Tao ZW, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease [published online ahead of print,

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

2020 Feb 28]. Chin Med J (Engl). 2020;10.1097/CM9.0000000000000775. doi:10.1097/CM9.0000000000000775. Consultado el 19/03/20

9- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 63. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=2176eb7a_2. Consultado el 23/03/20

10- WHO-Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 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) Consultado el 20/03/20

11- WHO- Guidance for Managing ethical issues in infection disease outbreaks. Disponible en <https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en>. Consultado el 20/03/20

12- CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> Consultado 20/03/20

13- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir y la cloroquina inhiben eficazmente el nuevo coronavirus (2019-nCoV) recientemente surgido in vitro . Cell Res . 2020 4 de febrero. Doi: 1038 / s41422-020-0282-0. [Epub antes de imprimir] PubMed PMID: 32020029. Consultado 20/03/20

14- Clinicals Trials. Un estudio multicéntrico, adaptable , ciego, randomizado, controlado de prueba de la seguridad y eficacia de Investigación Terapéutica para el tratamiento de COVID-19 en adultos hospitalizados. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?cond=adaptive+trial+COVID-19&draw=2&rank=1>

15- Clinical Trials. Estudio para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de Remdesivir (GS-5734 [™]) en participantes con enfermedad grave por coronavirus (COVID-19).Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899?cond=NCT04292899&draw=2&rank=1>

16- Clinical Trials. Estudio para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de Remdesivir (GS-5734 [™]) en participantes con enfermedad por coronavirus moderada (COVID-19) en comparación con el tratamiento estándar de atención. Disponible en

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730?cond=NCT04292730&draw=2&rank=1>.

Consultado 20/03/20

17- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J et. Al: Equipo de investigación de brotes de coronavirus novedoso de Singapur 2019. Características epidemiológicas y curso clínico de pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Singapur. JAMA 2020 3 de marzo. Doi: 10.1001 / jama.2020.3204.

18- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. Hallazgos clínicos en un grupo de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 (SARS-Cov-2) fuera de Wuhan, China: series de casos retrospectivos. BMJ. 2020 19 de febrero; 368: m606. doi: 10.1136 / bmj.m606.

19- Ministerio de Sanidad. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19).19/03/20. Consultado 22/03/20. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf

20- Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)

21- Bin Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM. 2020, March 18. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. Consultado 22/03/20

22- Clinical trials. Infección por MERS-CoV tratada con una combinación de lopinavir / ritonavir e interferón beta-1b (MIRACLE). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845843?term=Lopinavir&cond=SARS+%28Severe+Acute+Respiratory+Syndrome%29&draw=2>

23- Sheahan, TP, Sims, AC, Leist, SR y col. Eficacia terapéutica comparativa de remdesivir y combinación de lopinavir, ritonavir e interferón beta contra MERS-CoV. Nat Commun 11, 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>. Consultado 20/03/20

24- Sociedad Argentina de Infectología. Consenso provisorio de tratamiento farmacológico de la infección por SARS-CoV-2. Disponible en <https://www.sadi.org.ar/coronavirus/protocolos-de-atencion>. Consultado 17/3/20

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

25- Chan KS , Lai ST , Chu CM , Tsui E , Tam CY , Wong MM , Tse MW , Que TL , Peiris JS , Sung J , Wong VC . Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J 2003; 9: 399-406 | Número 6. Disponible en: <https://www.hkmj.org/abstracts/v9n6/399.htm>

26- Grupo de colaboración multicéntrico del Departamento de Ciencia y Tecnología y la Comisión de Salud de la Provincia de Guangdong. Consenso expertos sobre fosfato de cloroquina para el tratamiento de la nueva neumonía por coronavirus. Disponible en: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm>

27- Rashid H, Ridda I et al. Evidence compendium and advice on social distancing and other related measures for response to an influenza pandemic. Paediatric Respiratory Reviews

Volume 16, Issue 2, March 2015, Pages 119-126 doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.01.003>

28- Uscher-Pines, L., Schwartz, H.L., Ahmed, F. et al. School practices to promote social distancing in K-12 schools: review of influenza pandemic policies and practices. BMC Public Health 18, 406 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5302-3>

29- Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones para el abordaje terapéutico del COVID-19. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico-Consultado> 24/03/20.