



CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sobre el uso de lopinavir asociado a ritonavir en pacientes con COVID-19, proveniente de un único ensayo clínico controlado, no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de mortalidad respecto a quienes no recibieron este tratamiento. La estimación central del estudio podría sugerir una reducción de la mortalidad, sin embargo el intervalo de confianza de esta estimación muestra gran imprecisión, mostrando que el tratamiento podría ser desde muy beneficioso o muy perjudicial. Tampoco se observó una mejoría significativa en el tiempo de ventilación mecánica ni en la estadía hospitalaria de los pacientes tratados con este esquema.

Considerando la misma fuente de evidencia disponible acerca de la eficacia de lopinavir asociado a ritonavir, las recomendaciones de las distintas guías y protocolos de manejo son heterogéneas respecto al uso del mismo en infección por COVID-19. Las guías o protocolos de manejo de COVID-19 de Argentina, China y Brasil recomiendan el uso de lopinavir asociado a ritonavir, mientras que la Organización Mundial de la Salud, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos y los gobiernos de España, Italia y Quebec no recomiendan su uso.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Lopinavir/ritonavir para COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 763, Buenos Aires, Argentina. Abril 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

1. Contexto clínico

La Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID–19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla 2019–nCoV.

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este 01 de abril su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 800.000 casos y la muerte 40.000 personas. ¹

El período de incubación de la infección por 2019–nCoV es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.² La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales. ²

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o bilateral semejante al síndrome de distrés respiratorio agudo. ² La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La tasa media de letalidad de los pacientes ingresados a UTI es cercana al 49%, siendo los valores más elevados en pacientes masculinos de más de 50 años con comorbilidades múltiples. ²

Actualmente el tratamiento de la infección por COVID–19 es sintomático y de sostén no existiendo hasta el momento tratamiento farmacológico específico curativo. Recientemente se demostró que el lopinavir asociado a ritonavir (lopinavir/ritonavir), un fármaco antiviral, ha demostrado inhibir la replicación viral *in vitro* del coronavirus y está siendo estudiado para neumonía por otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV).³ Se postula que el uso de lopinavir asociado a ritonavir para el tratamiento de COVID–19.

2. Tecnología

El lopinavir es un antiviral utilizado contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2, como inhibidor de la proteasa. Debido a que esta droga es metabolizada por la citocromo P450 (familia CYP3A), la asociación con ritonavir, un inhibidor de esta enzima, permite mayores niveles plasmáticos de lopinavir.

El lopinavir/ritonavir se comercializa como compuestos en dosis fijas (Kaletra®, Abbvie), como comprimidos recubiertos de lopinavir 200 mg y ritonavir 50 mg, o jarabe donde cada ml contiene lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg. La dosis estándar para el tratamiento del VIH es lopinavir/ritonavir 400/100 mg (dos comprimidos o 5 ml), dos veces por día. En pacientes en ventilación mecánica se utiliza la formulación de jarabe por sonda naso-gástrica.

Al contener un inhibidor de la enzima CYP3A, el lopinavir/ritonavir tiene importantes (y potencialmente mortales) interacciones con otros medicamentos metabolizados por esta vía, entre las que se encuentran anti-arritmicos (amiodarons, lidocaína sistémica, quinidina, digoxina), warfarina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, atorvastatina), rifampicina, colchicina, esteroides inhalados (fluticasona), inhibidores de la PDE (sildenafil) y anticonceptivos (etinilestradiol).

El lopinavir/ritonavir ha sido autorizado para el tratamiento del VIH por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)⁴, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*)⁵ y la Agencia de Medicamentos de Europa (EMA, del inglés *European Medicine Agency*).⁶ Ninguna de las agencias mencionadas ha aprobado el uso de esta tecnología para COVID-19.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de lopinavir/ritonavir para COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en *medRxiv*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Lopinavir/ritonavir más estándar de cuidado.
Comparador	Estándar de cuidado.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, estadía hospitalaria. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs, 14 GPC o políticas de cobertura acerca del uso de lopinavir asociado a ritonavir para COVID-19.

5.1 Eficacia y seguridad

Cao y cols. publicaron en marzo de 2020 un ECA no enmascarado en el que aleatorizaron 199 pacientes con COVID-19 a recibir lopinavir/ritonavir (400/100 mg, dos veces por día, por 14 días) o solo cuidado estándar.⁷ La mediana de edad fue 58 años (rango intercuartilo 49 a 68 años) y la mediana desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue 13 días (el 45% fue ≤ 12 días). Al ingreso, el 14% no requería suplemento de oxígeno, el 70% requería oxígeno suplementario, el 15,6% requería cánula nasal de alto flujo o ventilación no-invasiva y 0,5% requería ventilación mecánica. Tres pacientes asignados al grupo intervención fallecieron antes de recibir alguna dosis de lopinavir/ritonavir. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días (lopinavir/ritonavir 19,2% versus control 25%; RR 0,77; IC 95% 0,45 a 1,30). En un análisis post hoc que excluyó los tres pacientes fallecidos antes de recibir la intervención, se encontró que el subgrupo de pacientes enrolados antes de los 12 días del inicio de los síntomas mostró una mayor diferencia en la mortalidad (15% versus 27%; diferencia -12%; IC 95%: -28,8% a 4,7%) que los que se enrolaron posteriormente (17,9% versus 23,1%; diferencia -5,2%; IC 95%: -20,4% a 10%). No se encontraron diferencias en la duración de la ventilación invasiva (4 versus 5 días; diferencia -1 día; IC 95%: -4 a 2 días), hubo una tendencia a menor estadía hospitalaria con los antivirales (14 versus 16 días; diferencia -1 día; IC 95% 2 a 0- días). El tiempo a la mejoría clínica, medida con una escala ordinal de siete categorías, fue similar entre los grupos (16 días en ambos grupos); en el análisis modificado excluyendo los tres pacientes fallecidos que no recibieron la intervención, el grupo de lopinavir /ritonavir mostró una mejoría de un día en este desenlace (15 versus 16 días; HR 1,39; IC 95%: 1,0 a 1,9). No hubo diferencias en la carga viral entre los grupos. Los pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir presentaron mayor proporción de eventos adversos grados 3 o 4 (21% versus 11%, a expensas de eventos gastrointestinales) y un 13,8% debió suspender el tratamiento debido a estas complicaciones. Los autores exponen como limitaciones del estudio a la población heterogénea, con mayor mortalidad que la población general de COVID-19 y al hecho de que más de la mitad de los pacientes asignados a la rama intervención recibieron los antivirales luego de los 12 días, lo cual supone una menor eficacia de los mismos.

Li y cols. publicaron en 2020 un reporte preliminar de un ECA en el que incluyeron 44 pacientes COVID-19 leves o moderados a recibir lopinavir/ritonavir (n 21), arbidol (antiviral contra la gripe comercializado en China; n 16) o solo cuidado estándar (n 7).⁸ El estudio, que fue realizado con enmascaramiento simple de los pacientes, tenía planeado incluir 125 participantes pero fue finalizado prematuramente por falta de reclutamiento, debido al control local de la epidemia. No hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de pacientes con deterioro del cuadro u otros desenlaces clínicos, así como tampoco en la carga viral. El 23,8% de los pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir presentaron eventos adversos en comparación con ninguno de los pacientes de los otros grupos.

Se han registrado numerosos protocolos de estudios clínicos que incluyen esta tecnología para COVID-19 en *clinicaltrials.gov* (n 9),⁹ en el Registro de Ensayos Clínicos Chino (n 13)¹⁰ y en el registro ISRCTN (n 2).¹¹ Se destaca un ECA coordinado por la Organización Mundial de la Salud (“Solidarity trial”, ISRCTN83971151)^{12,13} en el que participarán más de 70 países, incluido la Argentina, que evaluará de manera pragmática y abierta el uso de cuidado estándar o el mismo asociado a alguna de los siguientes tratamientos: remdesivir, cloroquina (o hidroxiclороquina), lopinavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir más interferón beta-1a.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Dos evaluaciones sobre lopinavir/ritonavir para COVID-19, del Ministerio de Salud de Argentina y de la Fundación Epistemonikos, concluyeron, con una baja calidad de la evidencia, que esta tecnología podría reducir la mortalidad levemente en pacientes con infección leve, y moderadamente en pacientes con infección grave.^{14,15} Asimismo, ambas afirman que lopinavir/ritonavir no aumentaría el número de eventos adversos serios (baja a moderada calidad de la evidencia). La ETS del Ministerio de Salud remarca que el uso de esta tecnología podría implicar costos directos importantes, un alto impacto presupuestario, riesgos de inequidad en la aplicación y un impacto organizacional muy grande.

5.3 Costos de la tecnología

El precio de venta al público de 14 días de tratamiento es aproximadamente ARS 9.600 (pesos argentinos)¹⁶, equivalentes a USD 145,5 (dólares estadounidenses).¹⁷

5.4 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En Argentina, las recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud recomiendan el uso de lopinavir/ritonavir para pacientes con neumonía grave (asociado o no a hidroxycloroquina) y como alternativa (lopinavir/ritonavir o hidroxycloroquina) para pacientes con neumonía no grave pero con factores de riesgo; menciona que la calidad de la evidencia que sustenta su uso es baja o muy baja y que la recomendación se enmarca en un contexto de baja o nula alternativa terapéutica.¹⁸ Asimismo, la Comisión Nacional de Salud de China y las guías práctica clínica de la Asociación Brasileña de Medicina de Emergencias recomiendan el uso de esta tecnología como una de las alternativas posibles.^{19,20}

Por el contrario, la Organización Mundial de la Salud,²¹ el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*),² las recomendaciones del Grupo Colaborativo Internacional para el tratamiento de la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign)²² y los gobiernos de Italia,²³ España²⁴ y Quebec (Canadá)²⁵ no recomiendan el uso de lopinavir/ritonavir para COVID-19. Otros gobiernos de Latinoamérica y Europa no mencionan el uso de esta tecnología para esta indicación.²⁶⁻³⁰

Tabla 2: Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución	País	Año	Recomendación
ARGENTINA			
Ministerio de Salud ¹⁴	Argentina	2020	Sí*
INTERNACIONALES			
OMS ²¹	Internacional	2020	No
Surviving Sepsis Campaign ²²	Internacional	2020	No
AMÉRICA LATINA			
Associação Brasileira de Medicina de Emergência – ABRAMEDE ²⁰	Brasil	2020	Sí†
Chile ²⁶	Chile	2020	NM
Uruguay ²⁷	Uruguay	2020	NM
OTROS PAÍSES			
Center for Diseases Control and Prevention (CDC) ²	EE.UU.	2020	No
Australian Government ²⁹	Australia	2020	NM
National Institute for Health and Clinical Care Excellence (NICE) ²⁸	Reino Unido	2020	NM
Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁰	Francia	2020	NM
Quebec ²⁵	Canadá	2020	No
National Health Commission of the People's Republic of China ¹⁹	China	2020	Sí†
Ministerio de Sanidad ²⁴	España	2020	No
Ministero della Salute ²³	Italia	2020	No

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la guía o recomendación relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. *Para pacientes con neumonía grave. †Como una de las opciones de tratamiento.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Abbvie y a la Sociedad Argentina de Infectología.

Informe de Respuesta Rápida

Lopinavir/ritonavir para COVID-19

Fecha de realización: 9 Abril del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 07 de abril de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

```
(((Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID- 19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab]))) AND ((Lopinavir[Mesh] OR Lopinavir[all] OR ritonavir[tiab] OR kaletra[tiab] OR protease inhibitors[tiab]))
```


BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Accessed April 7, 2020.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
4. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Kaletra. 2017. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2017/Dispo_1265-17.pdf.
5. Food and Drug Administration (FDA). Kaletra. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021251s058,021906s053lbl.pdf.
6. European Medicine Agency (EMA). Kaletra. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaletra-epar-summary-public_en.pdf.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. March 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
8. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv*. January 2020:2020.03.19.20038984. doi:10.1101/2020.03.19.20038984
9. Clinicaltrials.gov. Lopinavir/ritonavir. <https://clinicaltrials.gov/>. Published 2020. Accessed March 30, 2020.
10. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR). Lopinavir/ritonavir. <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx?title=lopinavir&officialname=&subjectid=&secondaryid=&applier=&studyleader=ðicalcommitteesanction=&sponsor=&studyailment=&studyailmentcode=&studytype=0&studystage=0&studydesign=0&minstudyexecutetime=&maxstudye>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
11. ISRCTN Registry. Lopinavir/ritonavir. <https://www.isrctn.com/search?q=lopinavir&filters=conditionCategory%3AInfections+and+Infestations&searchType=basic-search>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
12. World Health Organization (WHO). Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
13. World Health Organization (WHO). "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331640/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Off-label_use-2020.1-eng.pdf. Published 2020. Accessed April 30, 2020.
14. Ministerio de Salud de la Nación. Tratamiento farmacológico específico con lopinavir/ritonavir de pacientes con infección por COVID-19. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/irets-lopinavir-ritonavir-covid19.pdf>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
15. Epistemonikos. Lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19. <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/20/revisión-sistematica-reporte-preliminar-lopinavir-ritonavir-para-el-tratamiento-de-covid-19/>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
16. K@iros. Kaletra. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-kaletra-12783/>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
17. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. <http://www.bna.com.ar/>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
18. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/recomendaciones_para_el_abordaje_terapeutico_de_covid-19_0.pdf. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
19. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
20. Guimarães HP, Damasceno MC, Braga MA, et al. Coronavírus e Medicina de Emergência: Recomendações para o atendimento inicial do Médico Emergencista pela Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/POSICIONAMENTO_ABRAMEDE_-_CORONAVIRUS_-_03-__10032020.pdf. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
21. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272156/retrieve>. Accessed April 7, 2020.
22. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*.

2020. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
23. Ministero della Salute. Gestione clinica dell'infezione respiratoria acuta grave nei casi di sospetta infezione da nuovo coronavirus (nCoV). http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5373_5_file.pdf. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
 24. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
 25. Gouvernement du Québec. COVID-19 et LOPINAVIR / RITONAVIR (KALETRA MC). https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_LOPINAVIR-RITONAVIR_KALETRAMC_.pdf. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
 26. Gobierno de Chile. Protocolos por coronavirus. <https://www.gob.cl/coronavirus/protocolos/>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
 27. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. COVID-19. Medidas de prevención y control. https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/02_MSP_COVID_19_PREVENCION_Y_CONTROL.pdf. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
 28. National Institute for Health and Clinical Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
 29. Australian Government Department of Health. Novel coronavirus (COVID-19). Information for Clinicians. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/03/coronavirus-covid-19-information-for-clinicians.pdf>. Published 2020. Accessed April 7, 2020.
 30. Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page. Accessed April 7, 2020.