

COVID-19: PROTOCOLO DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Actualización 1 de abril de 2020

Consensuado por los Servicios de Anestesiología y Reanimación, Farmacia, Medicina Intensiva, Medicina Interna, Medicina Preventiva, Microbiología, Neumología, Prevención de Riesgos Laborales, Radiología, Unidad Médica de Corta Estancia, Urgencias.

Aprobado por la Dirección del DS Valencia-Dr. Peset

1. INTRODUCCIÓN

- No se dispone por el momento de fármacos con **indicación aprobada** o con **eficacia clínica** demostrada en humanos para COVID-19 en ensayos clínicos controlados.
- Siempre que sea posible, la administración de tratamientos fuera de ficha técnica debería realizarse en el contexto de un Ensayo Clínico (EC).
- Si se decidiera iniciar un tratamiento fuera de indicación, deberían tenerse en cuenta factores de **disponibilidad, seguridad y experiencia**. Se debe solicitar el **consentimiento verbal** (HCQ, LPV/r, TCZ, IFN) o **escrito** (remdesivir) y hacerlo constar en la HC (Orion Clinic). Asimismo, deberán notificarse las **reacciones adversas** al Sistema Español de Farmacovigilancia.
- De los fármacos disponibles, los que han demostrado mayor eficacia, en su mayoría en estudios *in vitro* (1), y de los que se disponen algunos datos son:

	Algunos datos en animales y humanos
Cloroquina (CQ)	Falló en SARS en animales, pero en COVID la CMI es mucho menor.
Hidroxiclороquina (HCQ)	Mayor potencia <i>in vitro</i> que cloroquina (2) y mejor tolerancia. Algún estudio en Francia muestra aclaramiento precoz de CV (3). Varios EC en marcha
Lopinavir +Ritonavir (LPV/r)	- SARS (cohortes): Mejor LPV/r + Ribavirina que Ribavirina sola: Mort 2,3 VS 16%. (4-5) - MERS : Útil en profilaxis post-exposición en monoterapia (6). EC en marcha LPV/r+IFN-B1b - COVID-19 : En monoterapia tendencia a reducción de mortalidad sin demostrar beneficio (7, ¿por inicio tardío?). Varios EC en marcha (VS HDQ, con IFNa2b, IFNb1b, RBV...)
IFN-Beta 1b e IFN-alfa 2b	- SARS : mejoran el efecto de RBV sola (8) - MERS : EC en marcha LPV/r + IFNb-1b sc - COVID-19 : EC en marcha LPV/r + IFNb-1b sc (y otro con LPV/r + IFNa-2b)
Remdesivir (uso compasivo)	- MERS : Mejor que LPV/r + IFNb-1b en animales (9) - COVID-19 : el más eficaz <i>in vitro</i> . Varios EC en marcha.
Corticoides : Tienen papel especialmente en en SDRA grave establecido tras fin de fase viremia o broncoespasmo.	

2. PROPUESTA DE ESQUEMA DE ELECCIÓN DE TRATAMIENTO

- De los escasos estudios de los que disponemos, y del conocimiento actual en virología, se puede extraer un **potencial beneficio** en:
 - Iniciar el tratamiento lo antes posible (posible ventana temporal, reducción de viremia).
 - La mayoría de estudios en los distintos coronavirus parecen mostrar una mejoría cuando se usa una combinación de 2 fármacos frente a monoterapia.
 - Es bien conocido el tratamiento precoz de las sobreinfecciones bacterianas y la sepsis, aunque no se ha demostrado beneficio en antibioterapia en profilaxis.
 - Alta tasa de fracaso de soporte respiratorio no invasivo, necesidad IOT precoz.
- Si bien los datos actuales indican que COVID-19 cursa mayoritariamente con un cuadro leve (**81%**), hay que destacar que hay hasta un **14% de casos graves y un 5% de casos que requieren ingreso en UCI** (datos en continua actualización).
 - La **mortalidad aumenta con la edad**, así como **factores de riesgo**:
 - **Hombre**: mortalidad 4,7% vs 2,8% mujer.
 - **Enfermedad cardiovascular** (13,2%), **diabetes** (9,2%), **enfermedad pulmonar crónica** (8%), **HTA** (8,4%), **cáncer** (7,6%) - **vs No comorbilidad 0,9%**
- La duración del tratamiento no está bien definida. Se sugiere utilizar la remisión de la fiebre como referencia para la suspensión
- Precaución en el uso de fluidoterapia iv, preferible pautas restrictivas y balances negativos, puede favorecer el desarrollo de SDRA. Utilizar solución salina isotónica 0.9%.
- De acuerdo con los conocimientos actuales sobre las características clínicas y epidemiológicas de COVID-19, tal y como se ha realizado en las guías clínicas disponibles, en los documentos técnicos del Ministerio de Sanidad y en los protocolos de hospitales de nuestro sistema sanitario, parece razonable realizar una **clasificación** en función de la **gravedad** de los pacientes, de cara a la elección de tratamiento, considerando asimismo, la **disponibilidad y criterios de utilización** que establezca el **Ministerio de Sanidad** que pueden consultarse en : <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>.
- Teniendo en cuenta todos los aspectos antes descritos, se propone el siguiente esquema de tratamiento:

MORTALIDAD

>80 años:	14,8%
70-79 años:	8,0%
60-69 años:	3,6%
50-59 años:	1,3%
40-49 años:	0,4%
10-39 años:	0,2%
<10 años:	No fallecidos

ESQUEMA TERAPÉUTICO COVID-19					
SITUACIÓN CLÍNICA - GRAVEDAD			TRATAMIENTO ANTIVIRAL*	OTROS TRATAMIENTOS	OBSERVACIONES
1.	Síntomas leves, sin neumonía	Sin FR	Sintomático (paracetamol y/o metamizol si fiebre, metoclopramida si vómitos)	No	
2.	Neumonía	Con FR > 60años, ECV, DM2, HTA, Enf pulm, cáncer, inmunosupresión	HCQ +/- Azitromicina (5 d) <u>Pauta</u> HCQ: 400mg c/12 (d1), 200mg c/12h (d2-5) AZT: 500mg c/24h (VO/IV) (d1-5)	Valorar asociar Ceftriaxona IV/ cefditoreno VO Inicio precoz si PCT >0'5, neutrofilia, RFA↑↑↑, o imagen Rx sugestiva de sobreinfección Considerar la necesidad de profilaxis con HBPM por el riesgo protrombótico asociado.	Valorar interacciones (http://www.covid19-druginteractions.org) y uso de fármacos con riesgo de alargar QT (https://www.crediblemeds.org/new-drug-list) Solicitar consentimiento verbal y hacerlo constar en Orion Clinic Se recomienda utilizar protocolos de prescripción definidos en Orion Clinic (carpeta COVID-19) seleccionando el fármaco, la duración (5 días) y si procede (HCQ) el horario de inicio de la dosis stat (mañana o tardes/noches).
3.	Neumonía leve	SaO2 aa >90% y CURB65 ≤1	HCQ + Azitromicina (5 d) Valorar asociar LPV/r (5 d) si sintomatología < 7d según factores de riesgo (FR) o evolución <u>Pauta</u> HCQ: 400mg c/12 (d1), 200mg c/12h (d2-5) AZT: 500mg c/24h (VO/IV) (d1-5) +/- LPV/r: 400/100mg (2 comp) c/12h (d1-5)	Valorar asociar Ceftriaxona IV/ cefditoreno VO Inicio precoz si PCT >0'5, neutrofilia, RFA↑↑↑, o imagen Rx sugestiva de sobreinfección Considerar la necesidad de profilaxis con HBPM por el riesgo protrombótico asociado.	Valorar interacciones (http://www.covid19-druginteractions.org/) y uso de fármacos con riesgo de alargar QT (https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/) Solicitar consentimiento verbal y hacerlo constar en Orion Clinic Se recomienda utilizar protocolos de prescripción definidos en Orion Clinic (carpeta COVID-19) seleccionando el fármaco, la duración (5 días) y si procede (HCQ) el horario de inicio de la dosis stat (mañana o tardes/noches).

SITUACIÓN CLÍNICA - GRAVEDAD			TRATAMIENTO ANTIVIRAL*	OTROS TRATAMIENTOS	OBSERVACIONES
4.	Neumonía grave	SaO ₂ aa <90% o CURB-65 >1 o frecuencia respiratoria ≥30	<p>HCO + Azitromicina 5-7d, máximo 10d)</p> <p>Valorar asociar LPV/r (5-10d, máx 14d) si sintomatología < 7d según FR o evolución</p> <p><u>Pauta</u> HCO: 400mg c/12 (d1), 200mg c/12h (d2-...) AZT: 500mg c/24h (VO/IV) +/- LPV/r: 400/100mg (2 comp) c/12h (d1-10)</p>	<p>Valorar asociar:</p> <p>1)Antibióticos**: Ceftriaxona, Ertapenem, Ceftazidima o Piper/tazo¹ +/- Vancomicina (si colonización/otros FR para SAMR)</p> <p>2)Corticoides: metilprednisolona IV (0,5mg/kg c/12h o 1mg/kg c/24h x 5-7 días (valorara paso a prednisona VO (VER CRITERIOS)</p> <p>3)HBPM a dosis terapéuticas: enoxaparina 1mg/kg c/12h (si Dímero-D >1000mg/dl y Fibrinógeno >500mg/dl sin contraindicaciónl</p>	<p>Valorar interacciones (http://www.covid19-druginteractions.org/) y uso de fármacos con riesgo alargar QT (https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/)</p> <p>Requiere consentimiento verbal y hacer constar en Orion Clinic</p> <p>Se recomienda utilizar protocolos de prescripción definidos en Orion Clinic (carpeta COVID-19) seleccionando el fármaco, la duración (10 días) y si procede (HCO) el horario de inicio de la dosis stat (mañana o tardes/noches).</p>
5.	SDRA o Sepsis o Síndrome liberación citoquinas (SLC) o Síndrome activación macrofágica (SAM)	PaO ₂ /FiO ₂ <250, SOFA >2, Shock	<p>HCO + Azitromicina (10d)</p> <p>Valorar asociar LPV/r (10d, máx 14d) si sintomatología < 7d según FR o evolución</p> <p><u>Pauta</u> HCO: 400mg c/12 (d1), 200mg c/12h (d2-10) AZT: 500mg c/24h (VO/IV) (d1-10) +/- LPV/r: 400/100mg (2 comp) c/12h (d1-10) +/- antilL6 (Tocilizumab) (VER CRITERIOS) ≥75kg: 600mg (dosis única) en PIV 60min <75kg: 400mg (dosis única) en PIV 60min</p> <p>Considerar Remdesivir IV (10d) (VER CRITERIOS): 200 mg (d1), 100 mg/24h (d2-10)</p>	<p>Valorar asociar:</p> <p>1) Antibióticos: Ceftriaxona, Ertapenem, Ceftazidima o Piper/tazo¹ +/- Vancomicina (si colonización u otros FR para SAMR)</p> <p>2)Corticoides: metilprednisolona IV (0,5mg/kg c/12h o 1mg/kg c/24h x 5-7 días (valorara paso a prednisona VO (VER CRITERIOS)</p> <p>3)HBPM a dosis terapéuticas: enoxaparina 1mg/kg c/12h (si Dímero-D >1000mg/dl y Fibrinógeno >500mg/dl sin contraindicación)</p>	<p>Valorar interacciones (http://www.covid19-druginteractions.org/) y uso de fármacos con riesgo alargar QT (https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/)</p> <p>Requiere consentimiento verbal o escrito (REMDESIVIR) y hacerlo constar en Orion Clinic</p> <p>Se recomienda utilizar protocolos de prescripción definidos en Orion Clinic (carpeta COVID-19) seleccionando el fármaco, la duración (10 días) y si procede (HCO) el horario de inicio de la dosis stat (mañana o tardes/noches).</p>

CRITERIOS DE ESTABILIDAD CLÍNICA	
Neumonía NO GRAVE	<p>Si cumple los 3 siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Criterios de estabilidad clínica NAC<ul style="list-style-type: none">- $T < 37,8$ (3 días)- FR 24, FC <100 y TAs >90- Sat O2 ≥ 92 aa o la basal2-Criterio adicional por Covid+:<ul style="list-style-type: none">- Al menos 8 días tras el comienzo de síntomas3-Criterio de Rx de tórax no muestra progresión de infiltrados
Neumonía GRAVE o CON FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN	<p>Si cumple los 3 siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Criterios de estabilidad clínica NAC<ul style="list-style-type: none">- $T < 37,8$ (3 días)- FR 24, FC <100 y TAs >90- Sat O2 ≥ 92 aa o la basal2-Criterio adicional por Covid+:<ul style="list-style-type: none">-Al menos 8 días tras el comienzo de síntomas3-Criterio de Rx de tórax no muestra progresión de infiltrados4- Criterio adicional de gravedad: a valorar según criterio clínico<ul style="list-style-type: none">- Disminución de dímero-D o PCR- Aumento en nº de linfocitos

CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

	Fármaco	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1.	TOCILIZUMAB (RoActemra® vial)	<p>Pacientes graves con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía intersticial con ins respiratoria grave (score = 2); • Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score \geq 3 en la escala COVID respiratory severity scale); • Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score \geq 3 en la escala SOFA); • Criterios de RIS grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa niveles \uparrow dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en \uparrow progresivo (otros marcadores alternativos: ferritina) 	<ul style="list-style-type: none"> • AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad; • Neutrófilos < 500 cél/mm³ • Plaquetas < 50.000 cél/mm³; • Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2; • Presencia de comorbilidad con mal pronóstico; • Diverticulitis complicada o perforación intestinal; • Infección cutánea en curso (por ej, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico); • Terapia inmunosupresora anti-rechazo
2.	REMDESIVIR	<p>Actualmente el acceso por uso compasivo está restringido a pacientes embarazadas y menores graves.</p> <p>A la espera de definir otros criterios se recuerdan los propuestos inicialmente: pacientes graves (ingresados en UCI o UCRI) si</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR SARS-CoV-2 positiva • Ventilación mecánica 	<ul style="list-style-type: none"> • Fallo multiorgánico • Necesidad de fármacos vasoactivos para mantener TA • ALT > 5 X ULN • ClCr <30 mL/min o diálisis o hemofiltración venovenosa continua.
3.	CORTICOIDES	<p>Se valorarán en pacientes graves tras fin de fase viremia (>5 días de clínica) en pacientes con infiltrados bilaterales e hipoxemia moderada-grave.</p>	<p>Valorar relación beneficio-riesgo de forma individual. No iniciar antes de mínimo 5 días desde inicio de los síntomas.</p>

*Si un fármaco está contraindicado o no se tolera, valorar monoterapia o cambiar combinación.; **La elección de tratamiento debe basarse en las recomendaciones habituales para neumonía bacteriana. Si FR de *P. Aeruginosa* (EPOC muy grave, corticoterapia crónica, bronquiectasias colonizadas, NAVM...)

3. POSOLOGÍA, EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES DE LOS FÁRMACOS

FÁRMACO	POSOLOGÍA Y DURACIÓN	EFECTOS ADVERSOS, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES
Hidroxycloquina* (HDQ) – Dolquine Comp. 200mg	400mg/12h el d1, 200mg/12h ss VO (con alimentos) <u>Ajuste en IR:</u> ClCr<30 mL/min: d1 200mg c/12h y 200mg/24h ss ClCr<15 mL/min o HD: d1 200mg c/24h y 200mg/48h ss VIGILAR: hemograma	-Frecuentes: Cefalea, fatiga, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, bradicardia, prurito, exantema, fotosensibilidad, fotofobia, visión borrosa. -Raros: hipoglucemia, alt. hematológicas, otológicas, insomnio, agitación, psicosis, neuropatía periférica o miopatía, retinopatía. -CI/Precauciones: déficit G6PD, psoriasis, miastenia. Considerar riesgo de alargamiento QTc (especialmente si QTc > 440 en mujeres y 460 en hombres y si se combina con otros fármacos que prolonguen QTc- LOPI/r, azitromicina, levofloxacino, haloperidol, amiodarona y otros antiarrítmicos, domperidona y ondansetron/granisetron.). Consultar lista de fármacos con riesgo de alargar QT (https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/) Consultar interacciones en:- http://www.covid19-druginteractions.org/
Lopinavir/ritonavir* (LPV/r) – Kaletra Comp. 200/50mg Solución 80/20mg/ml	400/100mg cada 12h VO (2comp o 5ml cada 12h) Administrar: Comp con/sin alimentos Solución con alimentos SOLICITAR: Serología VIH VIGILAR: función hepática	-Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, alteración enzimas hepáticas, hiperlipemia. -Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del QT** -CI: I.Hepática grave. Precauciones: considerar riesgo de alargamiento QTc (especialmente si QTc > 440 en mujeres y 460 en hombres y si se combina con otros fármacos que prolonguen QTc- HDQ, azitromicina, levofloxacino, haloperidol, amiodarona y otros antiarrítmicos, domperidona y ondansetron/granisetron.). Consultar lista de fármacos con riesgo de alargar QT (https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/) Consultar interacciones en: http://www.covid19-druginteractions.org/
Remdesivir (solicitar a AEMPS) Vial 150mg con 30ml (5mg/ml reconstituido)	200mg (40ml) el d1, seguido de 100mg (20ml) cada 24h IV	Hipotensión infusional (CI en shock y con vasopresores). Evitar en enfermedad hepática avanzada (Child Pugh score ≥ C, AST>5 veces el límite superior) o si FG <30. Suspender IFN+LPV/r antes de inicio.
Tocilizumab (RoActemra*) Vial 10ml	≥ 75 kg: 600mg (dosis única) PIV 60min <75kg: 400mg (dosis única) PIV 60min	-Infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de ALT

*PRECAUCIÓN **INTERACCIONES:** opioides y sedantes, antiarrítmicos y calcio-antagonistas, macrólidos y quinolonas, antidepresivos y antipsicóticos, LAMA y LABA, ondansetron, estatinas y corticoides (**comprobar en www.covid19-druginteractions.org/**).

4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE AL ALTA HOSPITALARIA

Origen	Criterios de alta	Actuaciones al alta
URGENCIAS	<p>Síntomas leves, sin neumonía</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin FR • Con FR <p>> 60años, ECV, DM2, HTA, Enf pulm, cáncer, inmunosupresión</p> <p>Neumonía leve</p>	<ul style="list-style-type: none"> • INFORME DE ALTA con DESTINO: SEGUIMIENTO COVID -> AGENDA COVID de su CAP, indicando: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico: COVID-19 + Diagnóstico - PCR + ó - al alta (si se dispone) - Tratamiento al alta especificando fecha fin para tratamiento COVID-19 - Fecha de realización frotis (si procede) • TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> - Prescripción de tratamiento sintomático y azitromicina (si procede) (MPRE) - Dispensación del Servicio de Farmacia de HCQ-5d (si cuadro leve con FR/neumonía leve con/sin PCR+) a solicitud de URG con informe de alta. • AISLAMIENTO: proporcionar medidas de aislamiento domiciliario de contacto y gotas (hasta 14 días tras resolución de síntomas) • SEGUIMIENTO: por Atención Primaria (AGENDA COVID: consulta telefónica por MAP en 24h y seguimiento por enfermería). Se remitirá el paciente a URG si empeoramiento clínico.
HOSPITALIZACIÓN	<p>Si cumple los criterios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estabilidad clínica definida por: <ul style="list-style-type: none"> - FR ≤ 20 /min y SaO₂ $\geq 92\%$ aa o su basal - TAs ≥ 90 - T < 38º en las últimas 72 h 2. No progresión o mejoría radiológica 	<ul style="list-style-type: none"> • INFORME DE ALTA con DESTINO: SEGUIMIENTO COVID -> AGENDA COVID de su CAP, indicando: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico: COVID-19 + diagnóstico - Destino: si no es domicilio sino hotel medicalizado especificar motivo (continuación de ingreso o solo aislamiento) y contactar con Admisión (8-20h lu-vi y 8-13h sábados) (VER CRITERIOS y PROCEDIMIENTO). - PCR + ó - al alta - Tratamiento al alta especificando fecha fin para tratamiento COVID-19 - Fecha de realización 2º frotis (si procede) • TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> - Prescripción tratamiento sintomático y azitromicina (MPRE) y prescripción HCQ \pm LPV-r en informe de alta indicando fecha fin. - Dispensación del Servicio de Farmacia de HCQ \pm LPV-r hasta fin de tratamiento a solicitud de la UH con informe de alta. • AISLAMIENTO: proporcionar medidas de aislamiento domiciliario de contacto y gotas (hasta 14 días tras resolución de síntomas) • TRASLADO: traslado en ambulancia/coche particular, según corresponda, con protección del paciente (mascarilla quirúrgica y guantes) y del acompañante (mascarilla quirúrgica, guantes y bata desechable). • SEGUIMIENTO: por Atención Primaria (AGENDA COVID: consulta telefónica por MAP en 24h y seguimiento por enfermería). Se remitirá el paciente a URG si empeoramiento clínico.

TRASLADO A HOTEL MEDICALIZADO

CRITERIOS DE DERIVACION: los pacientes que se deriven para ingreso al Hotel Medicalizado AC Valencia, gestionado y dependiente del Hospital La FE, tienen que reunir los siguientes requisitos **imprescindibles**:

1. Alta Médica en **ORION CLINIC** del Hospital de origen (H General con su informe de alta) y con fecha de citación en CCEE si precisa
2. Pacientes **diagnosticados de COVID-19**, señalando si PCR + ó -, en condiciones de estabilidad clínica y que hayan tenido al menos 8 días de ingreso, para asegurar que no tendrá complicaciones posteriores.
3. Independientes para las actividades básicas de la vida diaria y con control de esfínteres.
4. Con estabilidad mental/psíquica.
5. Previsión de buena evolución clínica.
6. Nivel de cuidados mínimos:
 - No precisa Oxigenoterapia
 - No precisa terapia intravenosa, sc o im.
 - No precisa hemoderivados ni de controles analíticos
 - No precisa exploraciones de Imagen
 - No portador de sonda urinaria

PROCEDIMIENTO:

La derivación de los pacientes se gestionará a través de Admisión de Hospitalización (UDCA) de 8-20h de lunes a viernes y de 8-13h los sábados.

La solicitud de derivación se remitirá al FAX de Admisión de Hospitalización (961 **245740**) con la siguiente Documentación:

1. Datos Administrativos del paciente: NOMBRE Y APELLIDOS SIP y DNI
2. Informe de alta de ORION CLINIC (borrador) que indique el cumplimiento de los criterios de derivación anteriores.
3. Fecha prevista de traslado
4. Justificación de traslado: continuación de ingreso o solo aislamiento
5. Persona y teléfono de contacto del Hospital de origen para acordar traslado, en caso de que se trate de otro hospital distinto al H. U y P La Fe.
6. La medicación que precisa, la aportara desde el hospital de origen para las primeras 72h.

Enfermería de Admisión de gestión de camas validará y chequeará que el paciente cumple los criterios acordados, y que existe disponibilidad de camas. En caso positivo, contactará con la supervisora responsable de la hospitalización del HOTEL MEDICALIZADO y con el FACULTATIVO RESPONSABLE del hospital de origen para gestionar traslado.

5. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271. doi: Epub 2020 Feb 4.
- 2) Yao X, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9.
- 3) Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: result of an open-label non randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* In Press 17 March 2020.
- 4) KS Chan et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9:399-406 | Number 6, December 2003.
- 5) Chu CM et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings *Thorax* 2004; 59:252-256.
- 6) Cao B et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 18.
- 7) Park SY et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):42-46. Epub 2018 Sep 18.
- 8) Ströher U et al. Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Is Inhibited by Interferon- α , *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 189, Issue 7, 1 April 2004, Pages 1164–1167.
- 9) Sheahan TP et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222.
- 10) Chen J et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 2020 Mar 11.
- 11) Liang T. Manual de prevención y tratamiento del COVID-19. First Affiliated Hospital, University School of Medicine. Disponible en: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/22698468k/Mis%20documentos/Downloads/utf8%20Manual%20de%20prevencio%CC%81n%20y%20tratamiento%20del%20COVID-19%20%2528ESPAN%CC%83OL%2529%20vf\(1\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/22698468k/Mis%20documentos/Downloads/utf8%20Manual%20de%20prevencio%CC%81n%20y%20tratamiento%20del%20COVID-19%20%2528ESPAN%CC%83OL%2529%20vf(1).pdf).

