

Recomendaciones del Grupo interdisciplinario intersociedades científicas e intercátedras de Uruguay. Versión de 24 de marzo de 2020

Integrantes de:

Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva (SUMI).
Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay (SICU).
Cátedra Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Udelar.
Cátedra Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Udelar.
Sociedad Uruguaya de Emergencistas (SUE).
Sociedad de Medicina Interna del Uruguay (SMIU).
Dpto. Medicina Familiar y Comunitaria, Facultad de Medicina, Udelar.
Sociedad Uruguaya de Medicina Familiar y Comunitaria (SUMEFAC).
Sociedad Uruguaya de Enfermería en Cuidados Intensivos (SUECI).
Clínica Médica C, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar.
Sociedad Uruguaya de Neumología (SUN).
Asociación Latinoamericana para el Control de Infecciones (ASLACI).
Departamento de Anestesiología Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Udelar.
Sociedad Uruguaya de Nefrología.
Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Udelar.
Sociedad Uruguaya de Gerontología y Geriátrica del Uruguay.
Departamento de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Facultad de Medicina, Udelar.
Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas.
Departamento de Salud Ocupacional. Facultad de Medicina. Udelar.
Departamento de Laboratorio de Patología Clínica. Hospital de Clínicas. Udelar.

Autores

Dres. Henry Albornoz, Luis Núñez, Daniela Paciel (coordinación).

Dr. Mauricio Bertullo
Dra. Susana Cabrera
Lic. Verónica Casanova
Lic. Álvaro Fernández
Dr. Pablo López
Dra. Clara Niz
Dra. Graciela Pérez Sartori
Dr. Martín Rebella
Prof. Dr. Juan Riva

Prof. Dr. Hugo Rodríguez
Dr. Dardo Roldán
Dr. Ricardo Silvariño
Dra. Noelia Speranza
Dr. Juan Pablo Soto
Dra. Stephanie Viroga
Prof. Dr. Fernando Tomasina
Dr. Martín Yandian

Las recomendaciones incluidas en este documento están en continua revisión y serán modificadas de acuerdo a la situación epidemiológica. Por ello, dado el probable escenario de transmisión comunitaria sostenida de SARS-CoV-2, y para dar cumplimiento a la demanda asistencial en todos sus niveles, es fundamental asegurar la capacidad de respuesta del sistema sanitario. Enfrentamos una sobredemanda en el nivel prehospitalario, y, previendo una eventual saturación de los otros niveles de atención, se realizan las siguientes recomendaciones referidas a recursos materiales, personal de la salud, estudios diagnósticos y tratamiento específico antiviral.

I Recursos materiales

Para la asistencia de los pacientes con COVID-19, y en vistas a evitar la transmisión, apelamos un uso racional, lo que supone:

- Buena gestión de los recursos necesarios, que debe garantizar el acceso al equipamiento protector personal (EPP) en las situaciones que corresponda. Esto es competencia de los prestadores de salud.
- Necesidad de un adecuado uso del EPP por parte del personal de la salud, lo que supone: educación en su forma de colocación y retiro, conocimiento cabal de la oportunidad de su uso (o no uso) en relación con la actividad asistencial realizada y fundamentalmente una adecuada higiene de manos con acceso a los dispositivos necesarios (ya sea lavado de manos con agua y jabón o uso de desinfectantes como alcohol gel).
- Regulación de la comercialización de los insumos necesarios para cumplir con las precauciones para evitar la transmisión de COVID-19 (componentes del EPP), imprescindibles para brindar asistencia segura y de calidad. Este es un deber de la autoridad sanitaria.
- Recomendación clara de los escenarios en los que NO se debe utilizar EPP, tanto por el personal de la salud como por la población general (en un escenario de escasez de recursos el uso de EPP en situaciones no indicadas equivale a su no uso en situaciones donde sí son efectivas).

II Personal de la salud

Con el objetivo de minimizar exposiciones de riesgo, es necesario que todos los trabajadores de la salud apliquen de manera correcta, según la actividad asistencial a realizar, las medidas de protección indicadas ante cualquier paciente con síntomas respiratorios.

Ello requiere:

- Extremar las medidas de higiene de manos con agua y jabón.
- Antes de la atención de un paciente con síntomas respiratorios se le indicará que se coloque una máscara quirúrgica.
- Usar el EPP cuando se asista a pacientes con infección respiratoria aguda (IRA), paciente posible, probable, sospechoso o confirmado de COVID-19.
- Los trabajadores de la salud con fiebre o clínica de IRA no deberán concurrir a su lugar de trabajo hasta que sean valorados por un médico.

Clasificación del contacto

1. Contacto estrecho con caso sospechoso o confirmado de COVID-19 **con** uso adecuado del EPP.
2. Contacto estrecho con caso sospechoso o confirmado de COVID-19 **sin** uso del EPP.
3. Contacto casual con caso sospechoso o confirmado de COVID-19 **sin** uso del EPP.

Valoración del riesgo

Sugerimos que la valoración del riesgo y el tipo de contacto se realice en el lugar que ocurrió la exposición y por integrantes del Servicio de Prevención y Salud en el Trabajo de la institución en coordinación con el Comité de Prevención y Control de Infecciones de la institución.

Se considerará **exposición de alto riesgo** si se realizaron procedimientos generadores de aerosoles, como aspiración del tracto respiratorio, intubación o broncoscopia o maniobras de reanimación sin el equipo de protección adecuado (ver *Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19, versión 13 de marzo 2020*).

En la valoración del trabajador de la salud se deberá tener en cuenta el servicio en el que desarrolla su actividad asistencial (unidades con pacientes especialmente vulnerables como, por ejemplo, hematología, UCI, oncología o unidades de quemados) y si el profesional tiene factores de riesgo personales.

Manejo de los contactos

1. Contacto estrecho con caso sospechoso o confirmado de COVID-19 con uso adecuado del EPP.

El trabajador continuará con la actividad asistencial normal y se realizará vigilancia de aparición de síntomas (se sugiere autocontrol de temperatura diario y evaluación de síntomas respiratorios).

2. Contacto estrecho con caso sospechoso o confirmado de COVID-19 sin EPP.

a) Exposición de alto riesgo:

- Se retirará al trabajador de la actividad asistencial y realizará cuarentena domiciliar durante 14 días con vigilancia activa de los síntomas.
- De tener la posibilidad en función de disponibilidad, se sugiere valorar la realización a los 7 días de un test diagnóstico por PCR. En caso de que la PCR sea negativa se podrá reincorporar a la actividad asistencial. Se garantizará el uso de mascarilla quirúrgica y guantes en la asistencia.

b) Exposición de bajo riesgo:

- Se continuará con la actividad asistencial normal y vigilancia de los síntomas.

3. *Contacto casual con caso sospechoso o confirmado de COVID-19 sin EPP.*

El trabajador continuará con actividad asistencial normal y se realizará vigilancia pasiva de síntomas.

Referencias

Guía de actuación con los profesionales sanitarios en el caso de exposiciones de riesgo a COVID-19 en el ámbito sanitario, versión del 14 de marzo de 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Contactos_personal_sanitario_COVID-19.pdf

Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus Interim guidance 4 March 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/WHO-2019-nCov-HCW_risk_assessment-2020.1-eng.pdf

Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2020; (Epub ahead of print 16 March 2020). doi: <https://doi.org/10.7326/L20-0175>

Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Public Health Management of Healthcare Personnel with Potential Exposure in a Healthcare Setting to Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) March 7, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assesment-hcp.html>

III Estudios diagnósticos de COVID-19

De acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se sugiere ampliar la realización de test de COVID-19 para mejorar el diagnóstico. A esto se agrega en nuestro país la eventual transmisión comunitaria mantenida, por lo que para el manejo clínico es fundamental contar con el diagnóstico. Esto permite la posibilidad de realizar cohortes, a futuro eventualmente definir el inicio de un tratamiento específico e incluso permite la posibilidad de acotar el período de cuarentena en caso de personal esencial en una emergencia sanitaria.

Más allá de la definición de caso vigente considerada por la autoridad sanitaria, se recomienda la realización de test diagnóstico a los siguientes grupos:

- Personal de salud asistencial.

- Pacientes clasificados según el flujograma como amarillos y rojos.
- Pacientes ingresados por otra patología que presenten clínica de infección respiratoria alta o baja.
- Pacientes inmunosuprimidos (inmunosupresión moderada a severa).
- Pacientes ingresados en UCI desde el 9/3/2020 por insuficiencia respiratoria y que permanezcan internados a la fecha.

IV. Tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Si bien son muchas las estrategias terapéuticas que se están experimentando a nivel internacional en forma empírica y algunos ensayos clínicos controlados (ECC-), aún no existe tratamiento antiviral aprobado por ninguna agencia reguladora de medicamentos ni recomendado por la OMS para este nuevo tipo de coronavirus.

El manejo terapéutico se basa, como en cualquier otra infección respiratoria de etiología viral que no tiene tratamiento específico, en el tratamiento sintomático según el tipo de complicaciones⁽¹⁾. La evidencia hasta hoy disponible, cuando se refiere al uso de tratamientos *sui generis*, es para casos graves, de neumonía por SARS Cov-2. La OMS, el NIH y el CDC de Estados Unidos indican que el tratamiento es de soporte y sintomático, en base a oxigenoterapia u otras medidas de sostén respiratorio según la severidad clínica. Los corticoides sistémicos no están recomendados en la neumonía viral ni en el distrés respiratorio y podrían prolongar la replicación viral. Su uso podría estar indicado por otra situación, como una exacerbación de EPOC o shock séptico⁽¹⁻³⁾.

Los tratamientos empíricos más utilizados en los países que han tenido casos graves son antivirales (ribavirina, lopinavir, ritonavir), antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e inmunomoduladores (interferón alfa y beta), todos por fuera de las indicaciones registradas en sus fichas técnicas. Se están estudiando, en diferentes fases de desarrollo, otros medicamentos como remdesivir, mesilato de camostat, tocilizumab y ciclosonide inhalado. El uso de estos fármacos se basa principalmente en datos de estudios *in vitro* o en el uso de estos medicamentos en epidemias previas a virus similares y estudios observacionales de los primeros países afectados, con series de casos. Recientemente se publicó el primer ensayo clínico controlado con lopinavir/ritonavir y otros se encuentran en fase III (remdesivir, interferón alfa 2 beta, fingolimod, favipiravir con tocilizumab, hidroxicloroquina, darunavir con cobicistat, bevacizumab, ritonavir combinado con ganovo e interferón, sildenafil, según datos actualizados de Clinical Trials al 18 de marzo).

Cloroquina e hidroxiclороquina, medicamentos contra la malaria con actividad antiviral e inmunomoduladora, bloquean la infección aumentando el pH del endosoma que se necesita para la fusión del virus con la célula, lo que inhibe su entrada. Se ha comprobado que este fármaco bloquea al nuevo coronavirus *in vitro*. También se plantea que un efecto inmunomodulador, ya conocido de la droga, puede mejorar el efecto antiviral *in vivo*. Los primeros resultados en China, en más de 100 pacientes con neumonía, mostraron mejores resultados con cloroquina por 72 horas que sus controles para las variables de exacerbación de la neumonía, duración de la sintomatología y demora en eliminar el virus⁽⁴⁾. Esto llevó a este país a incluir cloroquina en las recomendaciones sobre el tratamiento de la neumonía COVID-19⁽⁵⁾.

Se están probando diferentes antivirales en esta infección. Algunos autores refieren que los antivirales inhibidores de la neuraminidasa, como oseltamivir, así como ganciclovir, aciclovir o ribavirina no están recomendados. Dentro de los antivirales en estudio se incluyen remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir combinado con interferón- β ^(6,7).

Remdesivir, un antiviral aún en fase de desarrollo, análogo de nucleósido, ha mostrado resultados beneficiosos en animales. Existen actualmente estudios fase III tratando de probar su eficacia en humanos. Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han comparado la potencia antiviral de este medicamento con la asociación lopinavir-ritonavir e interferón y han mostrado cierta superioridad de este nuevo antiviral, para reducir la patología pulmonar⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Se han estudiado también los antivirales inhibidores de la proteasa utilizados en el VIH. Un estudio *in vitro* valoró la fuerza de unión al virus, mostrando ser mayor para lopinavir, con los siguientes resultados: LPV > SQV > TPV > RTV > IDV > ATV > DAR > NFV > APV⁽¹¹⁾. Lopinavir y ritonavir son dos inhibidores de las proteasas empleados como terapia antirretroviral que inhiben la maduración final del virus del sida. Como se ha comprobado que la proteasa del SARS-Cov-2 es similar a la del VIH, ya se ha ensayado esta combinación en enfermos por el coronavirus. Un estudio recientemente publicado, de tipo randomizado controlado abierto, incluyó pacientes hospitalizados con infección confirmada con enfermedad respiratoria COVID-19, con una saturación de oxígeno menor o igual a 94% o un PAFI (relación de fracción inspirada de oxígeno y paO₂ arterial) menor a 300. Estos se randomizaron a recibir lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg) dos veces al día por 14 días más tratamiento estándar en 99 pacientes versus 100 pacientes con tratamiento estándar. La variable primaria fue mejoría clínica (mejoría de 2 puntos en escala de 7 puntos o alta hospitalaria). Los resultados no evidenciaron diferencias entre los grupos (HR 1,24, IC95%

0,90 vs 1,72), así como tampoco en la mortalidad a los 28 días (HR 19,2% vs 25,0%, IC95% 17,3 vs 5,7); además, el tratamiento con lopinavir-ritonavir se debió interrumpir antes de los 14 días en 13 pacientes (13,8%) debido a eventos adversos⁽¹²⁾.

Otros antivirales en valoración, como favipiravir, un inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente que es capaz de bloquear la replicación de ARN virus, incluido SARS Cov 2. Fue aprobado en febrero de este año en China para su uso. Los resultados preliminares del primer estudio clínico en 80 pacientes mostró que tiene una actividad antiviral más potente que lopinavir-ritonavir, con un perfil de seguridad adecuado⁽¹³⁾. Otro es umifenovir (arbidol), un antiviral usado contra influenza en China y Rusia, que se incluyó en la última guía de manejo china. La evidencia deriva de casos reportados con más de un tratamiento y de pruebas *in vitro* contra COVID-19⁽¹⁴⁾.

El interferón ha sido probado en estudios *in vitro* e *in vivo* en algunos coronavirus en epidemias previas y actualmente hay un protocolo de ECC en proceso. Una revisión sistemática, publicada en 2019, evaluó los tratamientos utilizados para el síndrome respiratorio por coronavirus en Medio Oriente, incluyó estudios *in vitro* en animales y en humanos. Una combinación que arrojó resultados positivos en animales fue lopinavir-ritonavir con interferón beta, mientras que la más probada en estudios observacionales fue ribavirina con interferón⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Mesilato de camostat es un medicamento aprobado en Japón para su uso en pancreatitis. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la proteasa TMPRSS2. El virus ingresa a la célula por el receptor ECA2 y utiliza la proteasa TMPRSS2 para la síntesis proteica. Por lo que el bloqueo de esta proteasa se plantea como un objetivo terapéutico para la infección por COVID-19⁽¹⁹⁻²⁵⁾.

Otro fármaco en valoración es tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-6. En las infecciones virales se describe un síndrome hiperinflamatorio (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis) que podría determinar falla multiorgánica. Se ha asociado este síndrome con la enfermedad severa por COVID-19. Un estudio multicéntrico ha sido aprobado para probar este medicamento en pacientes con neumonía COVID-19 y IL-6 elevada⁽²⁶⁾.

También se ha propuesto ciclesonide, glucocorticoide inhalado; un estudio *in vitro* mostró que tendría un efecto bloqueando la replicación del ARN del coronavirus dirigiéndose a una proteína estructural viral (NSP15)⁽²⁷⁾.

Por lo analizado, la evidencia disponible aún es escasa y no cumple con los criterios de calidad que hoy exigimos a los nuevos tratamientos.

Muchos de estos fármacos no se encuentran disponibles en nuestro medio (remdesivir, mesilato de camostat, ciclesonide, umifenovir).

Dentro de las alternativas con la que se ha tenido más experiencia se destacan cloroquina e hidroxicloroquina, pero tampoco se puede ser categórico, ni hacer recomendaciones fuertes al respecto. Existen varios protocolos a nivel internacional (España, Italia, China), e incluso grandes instituciones, como el CDC, que establecen diferentes lineamientos con la evidencia disponible⁽²⁸⁻³¹⁾.

El uso de este tipo de estrategias terapéuticas debe reservarse exclusivamente al tratamiento de los casos de neumonía en pacientes hospitalizados. Los pacientes catalogados como no severos, sin neumonía, “verdes” (*Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SAR-CoV-2 y enfermedad COVID-19*)⁽³²⁾ de Sociedades Científicas y Cátedras de Uruguay, versión 13 de marzo 2020) no deben recibir más que tratamiento ambulatorio y sintomático, si lo requieren. Los pacientes con neumonía que entran en categoría de severidad “amarilla” (neumonía, broncoespasmo, sin insuficiencia respiratoria grave o con comorbilidad) o “roja” (insuficiencia respiratoria, shock, neumonía severa, falla multiorgánica) deberán evaluarse individualmente, en cuáles se hará uso de algunas de estas estrategias *sui generis* de tratamiento. De ninguna manera se alienta la automedicación, ni el uso ambulatorio de ninguno de estos tratamientos. Es fundamental entender como prescriptores y hacer conocer a la comunidad lo empírico y experimental de estos usos y los riesgos que eso implica en casos que no estén debidamente seleccionados.

Las recomendaciones de la OMS sobre el uso de tratamientos no autorizados (sean no registrados o usos *off label*) refieren a realizarlos en el marco de ensayos clínicos autorizados por Comités de Ética o como intervenciones experimentales y controladas en situaciones de emergencia, bajo estricta supervisión⁽³³⁾.

Si bien es difícil seleccionar alguna estrategia por sobre otra con este tipo de evidencia, frente a cualquiera de las alternativas se impone la solicitud de consentimiento informado escrito. Este consentimiento debería aclarar que los tratamientos antivirales son aún empíricos, que no son usos que figuran en los prospectos y que, por tanto, hay menos soporte teórico para su uso, qué beneficios se esperan, aunque no están aún claramente demostrados, y qué efectos adversos pueden sobrevenir.

Antes de comenzar cualquier tratamiento debe conocerse con precisión: dosis, efectos adversos, interacciones y necesidades de monitorización clínicas y paraclínicas. Una vez iniciado un tratamiento de este tipo, además, se impone un registro completo de toda la respuesta terapéutica (efectos terapéuticos, adversos y tóxicos), tanto clínica como paraclínica. Es necesario que siga

apareciendo evidencia, sobre todo la resultante de ECC para poder hacer recomendaciones más fuertes al respecto del mejor tratamiento para estas situaciones clínicas.

Resumen del tratamiento

- No existen tratamientos antivirales específicos aprobados para el tratamiento de COVID-19.
- El objetivo terapéutico es el tratamiento sintomático según el tipo de complicaciones de cada paciente.
- Este grupo desaconseja el uso de tratamiento específico en pacientes clasificados como “verdes” (enfermedad leve) o pacientes asintomáticos con PCR positiva para COVID-19.
- Un estudio clínico randomizado abierto controlado no mostró beneficio del uso de lopinavir-ritonavir en pacientes que requirieron hospitalización por insuficiencia respiratoria⁽¹²⁾.
- Los tratamientos experimentales se reservan para pacientes con neumonía COVID-19 con criterios de gravedad. La evidencia aún es escasa para hacer recomendaciones fuertes, pero varios países incluyen en sus protocolos hidroxicloroquina o cloroquina, lopinavir-ritonavir e interferón alfa o beta.
- En caso de utilizar alguno de estos fármacos, se debe solicitar consentimiento informado escrito y realizar adecuada y estricta monitorización de toda la respuesta terapéutica.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 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)
2. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
4. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. *Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19*. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300820?via%3Dihub>
5. Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong y el Grupo de colaboración multicéntrico de la Comisión Provincial de Salud y Salud de Guangdong sobre fosfato de cloroquina para la neumonía por nuevo coronavirus. (2020-02-20). Disponible en <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm>. DOI: 10.3760 /

- cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. [Pre-publicación en Internet].
6. Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30, 269–271 (2020)
 7. Dong L, Hu S, Gao J. *Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
 8. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. [Epub ahead of print]. PMID 32023685 [- as supplied by publisher]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32023685/>
 9. *Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664> (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
 10. *Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656> (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
 11. Sheahan T, Sims A, Leist S, Schafer A, Won J. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. *Nature Communications* volume 11, Article number: 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
 12. B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.*2020:1-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
 13. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *ProcJpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci.* 2017; 93:449-463.
 14. Zhenwei Wang¹, Xiaorong Chen², Yunfei Lu², Feifei Chen³, Wei Zhang³, Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends.* 2020; 14(1):64-68
 15. Falzarano, D., de Wit, E., Martellaro, C. et al. *Inhibition of novel coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin*. *Sci Rep* 3, 1686 (2013). <https://doi.org/10.1038/srep01686>
 16. Hensley L, Fritz L, Jahrling P, Karp C, Huggins J, Geisbert T. W. *Interferon-beta 1a and SARS coronavirus replication*. *Emerging infectious diseases* 2004, 10(2), 317–319. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030482>
 17. Arabi, Y.M., Asiri, A.Y., Assiri, A.M. et al. *Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- α 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial*. *Trials* 21, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>
 18. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. *A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*. *Travel Med Infect Dis.* 2019 Jul - Aug;30:9-18. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012. Epub 2019 Jun 25.
 19. Reinke LM, Spiegel M, Plegge T, et al. *Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2*. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179177. Published 2017 Jun 21. doi:10.1371/journal.pone.0179177
 20. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, et al. *Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response*. *J Virol.* 2011;85(9):4122–4134. doi:10.1128/JVI.02232-10
 21. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. *TMPSRS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection*. *J Virol.* 2019;93(6):e01815-18. Published 2019 Mar 5. doi:10.1128/JVI.01815-18
 22. Matsuyama S, Nao N, Kawase M. *Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Mar 12. pii: 202002589. doi: 10.1073/pnas.2002589117. [Epub ahead of print]
 23. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. *Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry*. *J Virol.* 2012;86(12):6537–6545. doi:10.1128/JVI.00094-12
 24. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. *Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2*. *J Virol.* 2013;87(23):12552–12561. doi:10.1128/JVI.01890-13
 25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020: S0092-8674(20)30229-4.
 26. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression www.thelancet.com Published online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 27. Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K. , Ujike M. , Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *Biorxiv.* 2020 (preprint)
 28. Ministerio de Sanidad de España. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. Marzo 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf
 29. LIANG Tingbo ed. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine (FAHZU)
 30. Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del COVID-19. Disponible en: <https://www.aifa.gov.it/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l-accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covid-19>
 31. Interim Clinical guidance for management of patient with confirmed coronavirus disease. Centers for disease control and prevention Disponible en: <https://www.cdc.gov/coro>

- navirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html
32. Recomendaciones Conjuntas para el Manejo clínico de la infección por SAR CoV 2 y enfermedad COVID-19. Grupo inter sociedades y cátedras. Uruguay Marzo 2020.
33. World Health Organization. Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf;jsessionid=5320E78C15C4ADAC2895C80325CAE4BA?sequence=1>