

# GUÍA RÁPIDA PARA LA EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE CON COVID-19



(Versión 3.0 – 09 setiembre, 2020)

SOCIEDAD PERUANA DE MEDICINA INTERNA

# GUIA RAPIDA PARA LA EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO DEL PACIENTE CON COVID 19

**Elaborado por:**

**Dr. Sergio Vásquez Kunze**

Médico Internista – Hospital Cayetano Heredia  
Universidad Cayetano Heredia

**Dr. Alonso Soto Tarazona**

Médico Internista – Hospital Hipólito Unanue  
Universidad Ricardo Palma

**Dra. Sonia Indacochea Cáceda**

Médico Internista – Hospital Edgardo Rebagliati Martins  
Universidad Ricardo Palma  
Presidente de la SPMI

**Dr. Aland Bisso Andrade**

Médico Internista - Clínica Delgado  
Past President de la SPMI

*La Sociedad Peruana de Medicina Interna (SPMI) pone a disposición de los médicos internistas, y profesionales de la salud en general, un documento que será de gran utilidad para el diagnóstico y manejo de los pacientes afectados por el Covid-19.*

*Esta versión 3.0 va dirigida a actualizar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad, temas cambiantes y dinámicos en los cuales hemos realizado todos los esfuerzos para actualizarlos de acuerdo a la evidencia científica disponible.*

## **CONTENIDO**

- I. Evaluación del paciente con infección por COVID 19
- II. Diagnóstico
- III. Manejo
- IV. Bibliografía



## EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE CON COVID 19 – RESUMEN DE RECOMENDACIONES

### GRADO DE RECOMENDACIÓN

Fuerza de la Recomendación	Calidad de la evidencia de la recomendación
A: Fuerte	I: 1 o más ensayos aleatorizados con resultados clínicos o de laboratorio validados
B: Moderada	II: 1 o más bien diseñados, ensayos no aleatorizados o estudios observacionales
C: Opcional	III. Opinión de expertos

### I. EVALUACIÓN

El manejo de la enfermedad depende del grado de severidad. Se pueden reconocer los siguientes grupos:

- A) ASINTOMÁTICO.** Detectado por rastreo de contactos por hisopado PCR SARS-CoV-2.
- B) LEVE.** Síntomas como fiebre, tos, malestar, odinofagia, cefalea. No disnea  
Saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) > 94% y frecuencia respiratoria (FR) ≤ 20/minuto.
- C) LEVE CON FACTOR DE RIESGO** (1 o más)
- ✓ Mayor de 60 años
  - ✓ Inmunocomprometidos
  - ✓ Neoplasia
  - ✓ Enfermedad pulmonar estructural
  - ✓ Hipertensión arterial
  - ✓ Enfermedad renal crónica
  - ✓ Enfermedad coronaria
  - ✓ Diabetes Mellitus
  - ✓ Obesidad

Este grupo tiene mayor probabilidad de progresión de la enfermedad.

#### D) MODERADO

SO<sub>2</sub> > 94%, además:

- Disnea o lesiones radiológicas (< 50% de infiltrados pulmonares)
- Fiebre persistente asociado a factores de riesgo
- Frecuencia respiratoria > 20/minuto

#### E) GRAVE (también denominado severo)

SO<sub>2</sub> < 94% (FiO<sub>2</sub> 0.21) o FR ≥ 30/min o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 o TEM con compromiso pulmonar ≥ 50%

#### F) CRÍTICO

- ✓ Alteración del sensorio
- ✓ Signos de fatiga muscular respiratoria y disnea
- ✓ PAM < 65, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150-200 o lactato > 2
- ✓ Paciente en insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica
- ✓ Paciente en shock o colapso vascular

## II. DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DE COVID-19 PARA CUALQUIER GRADO DE SEVERIDAD

- ✓ Se recomienda un hisopado PCR SARS-CoV-2 (AIII)
- ✓ De no contarse con PCR SARS-CoV-2 se recomienda un diagnóstico sintromico (AIII)
- ✓ No se recomiendan pruebas serológicas (incluye "rápidas") para diagnóstico de enfermedad aguda (AIII). En ausencia de pruebas moleculares, la presencia de una prueba rápida en un paciente con enfermedad moderada o severa es muy sugestiva de COVID. Una prueba rápida negativa sin embargo no excluye el diagnóstico.
- ✓ No se recomienda repetir hisopado PCR SARS-CoV-2 o pruebas serológicas para discontinuar el aislamiento o regresar al centro laboral (AIII)

Para el diagnóstico se recomienda el hisopado nasofaríngeo para PCR SARS-CoV-2 como mejor test inicial por su alta sensibilidad y especificidad al inicio de la enfermedad (1). De haber poca disponibilidad de este estudio se debe priorizar en pacientes sintomáticos que estén hospitalizados, en trabajadores de salud, personal en primera línea en la pandemia, trabajadores en conglomerados, residentes en lugares de cuidados crónicos y grupos de riesgo.

Si no está disponible se puede hacer un diagnóstico en base al cuadro clínico típico.

Las pruebas serológicas no se recomiendan para diagnóstico por su alta tasa de falsos negativos al inicio de la enfermedad, pudiendo tomar hasta 21 días en aparecer IgM e IgG, no permitiendo aislar al paciente ni búsqueda de contactos oportunamente para mitigar la epidemia (2-7). La especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba a partir de la segunda semana pueden, en la práctica, permitir la confirmación del diagnóstico de Covid-19, particularmente en pacientes con necesidad de hospitalización en escenarios de falta de disponibilidad de pruebas moleculares. Sin embargo, su negatividad no permite excluir la enfermedad. Por otro lado, el paciente con un cuadro clínico altamente sugestivo de Covid-19, debe ser considerado como tal desde el punto de vista práctico, incluso en presencia de una prueba molecular negativa, considerando que la sensibilidad de esta fluctúa entre 60% a 70%.

No se recomienda hacer PCR SARS-CoV-2 como estrategia para terminar el aislamiento, pues se ha identificado RNA del virus hasta 12 semanas sin capacidad de replicación y no capaz de infectar a los contactos (8-9).

### III. MANEJO DE LOS PACIENTES CON COVID 19

#### ENFERMEDAD ASINTOMÁTICA

- ✓ Manejo ambulatorio
- ✓ No requiere exámenes de laboratorio (excepto PCR SARS-Cov2 si está disponible) ni exámenes para imágenes.
- ✓ Aislamiento por 10 días **(AII)**.
- ✓ No se recomienda uso de hidroxicloroquina **(AI)** ni azitromicina **(AIII)** ni de ivermectina **(AIII)**

## ENFERMEDAD LEVE

- ✓ Manejo ambulatorio
- ✓ Sintomáticos e hidratación: Paracetamol 1g hasta 4 veces al día.
- ✓ Codeína 30 mg cada 6 u 8 horas o dextrometorfano 15 a 30 mg cada 6 h.
- ✓ No requiere exámenes de laboratorio (excepto PCR SARS-Cov2 si está disponible) ni exámenes para imágenes.
- ✓ Aislamiento por 10 días y al menos 1 día sin fiebre sin uso de antipiréticos y con mejoría de síntomas **(AII)**.
- ✓ No se recomienda uso de hidroxicloroquina **(AI)** ni azitromicina **(AIII)** ni de ivermectina **(AIII)**

## ENFERMEDAD LEVE CON FACTOR DE RIESGO

- ✓ Manejo ambulatorio
- ✓ Sintomáticos e hidratación: Paracetamol 1g hasta 4 veces al día.
- ✓ No requiere exámenes de laboratorio (excepto PCR SARS-Cov2 si está disponible) ni exámenes para imágenes.
- ✓ Aislamiento por 10 días y al menos 1 día sin fiebre sin uso de antipiréticos y con mejoría de síntomas **(AII)**.
- ✓ Monitoreo de saturación de oxígeno diaria con oxímetro de pulso en casa **(AIII)**.
- ✓ No se recomienda uso de hidroxicloroquina **(AI)** ni azitromicina **(AIII)** ni de ivermectina **(AIII)**, excepto en el contexto de ensayos clínicos.
- ✓ Signos de alarma para acudir a un centro de salud
  - Disnea persistente y/o FR >25/minuto
  - Saturación < 94%

Si la decisión terapéutica es prescribir un medicamento con baja calidad de evidencia para los casos leves ambulatorios con factores de riesgo durante la primera fase de la enfermedad, deberá explicarse al paciente que la calidad de la evidencia científica es baja, y con consentimiento informado.

En los pacientes leves a moderados, después de 10 días de inicio de los síntomas no se ha podido recuperar virus capaces de replicarse. Con estos datos, la CDC ha recomendado el aislamiento por 10 días y al menos un día sin fiebre sin uso de antipiréticos y con mejoría de síntomas (10).

En los casos asintomáticos y leves, con o sin factores de riesgo de progresión, no se ha demostrado ninguna terapia que tenga impacto en la detención del progreso de la enfermedad. En el ensayo clínico que comparo hidroxicloroquina con o sin azitromicina con estándar de cuidados, el subgrupo de pacientes que no necesitó oxígeno y tenían factores de riesgo de progresión, no mostró beneficio clínico (11). Aunque este estudio se hizo en hospitalizados mostró evidencia de falta de beneficio en ese grupo de pacientes. Otro estudio en pacientes con enfermedad leve tratados ambulatoriamente no encontró evidencia de mejoría (12). La profilaxis con hidroxicloroquina luego de la exposición tampoco ha mostrado eficacia (13).

No hay evidencia suficiente al momento para recomendar otras drogas incluyendo azitromicina e ivermectina.

En los pacientes con factores de riesgo la enfermedad puede progresar rápido y es necesario un monitoreo estrecho con telemedicina e idealmente el uso de un oxímetro de pulso en casa para identificar precozmente empeoramiento de la saturación de oxígeno. (14-15).

En los casos leves no están indicados los corticoides dentro de la primera semana de enfermedad, así como tampoco está indicada la anticoagulación.

## **ENFERMEDAD MODERADA**

- El paciente se trata y/o monitoriza en un hospital (servicio de cuidados generales, unidades Covid-19).
- Exámenes de laboratorio e imágenes a solicitar: hemograma, TP, TTPa, glucosa, urea, creatinina, electrolitos, calcio, perfil hepático, gases arteriales. Marcadores de riesgo de progresión: PCR, DHL, ferritina, dímero D, troponina, procalcitonina. Estudios adicionales: EKG, radiografía de tórax, TEM de tórax de alta resolución (si está disponible).

Se recomienda:

## 1) TERAPIA FARMACOLÓGICA

- A) Dexametasona 6 mg c/24 horas, vía IV o VO (solo en pacientes con indicación de oxígeno) máximo por 10 días o hasta el alta, si ocurre primero **(BI)**. No están indicados pulsos de metilprednisolona.
- B) Profilaxis para tromboembolismo estándar a todos, si no existe contraindicación **(AII)**:  
Enoxaparina 40mg. SC c/24 h si TFG > 30 mL/min o 40mg SC c/12 h si IMC > 40 o heparina no fraccionada 5000 UI cada 8 a 12 h si TFG < 30mL/min
- C) No se recomienda iniciar antibióticos si el cuadro es típico de Covid-19 **(AIII)**
- D) No se recomienda el uso de hidroxicloroquina **(AI)**
- E) No se recomienda uso de ni azitromicina **(AIII)** ni ivermectina **(AIII)**, excepto en el contexto de ensayos clínicos.
- F) No se cuenta con evidencia suficiente para recomendar el uso de remdesivir en pacientes con enfermedad moderada **(BI)**

## 2) OXIGENOTERAPIA

- A) Cánula binasal (CBN) 1 a 6 L/min. Objetivo:  $SO_2 > 92\%$ , máximo 96%.
- B) Mascara de reservorio (10 a 15 L/m): En caso de requerir > 6 L/min con CBN y no se alcanzan objetivos.
- C) No se recomiendan sistemas Venturi ni nebulizaciones por riesgo de aerosolización e incremento del contagio.

### 3) PRONACION DEL PACIENTE

Considerar la pronación en pacientes con requerimiento de O<sub>2</sub> >2 L/min para llegar al objetivo de SO<sub>2</sub> >92% a 96% independientemente del dispositivo de oxigenación utilizado (CBN o bolsa de reservorio) **(CIII)**.

Se indica si el paciente está consciente y coopera, puede rotar independientemente y no tiene contraindicaciones de pronación. Se recomienda un mínimo de 3 horas diarias de pronación **(CIII)**.

No se indica para pacientes que ya tienen indicación de intubación endotraqueal o para retrasar ésta **(AIII)**.

### ENFERMEDAD GRAVE

- El paciente se trata y/o monitoriza en un hospital (en sala general o en la UCI).
- Exámenes de laboratorio e imágenes iguales que en el paciente con Covid-19 moderado.
- Aislamiento por 20 días desde el inicio de síntomas **(AII)**.

Se recomienda:

#### 1) Terapia farmacológica

- A) Dexametasona 6 mg c/24 horas, IV o VO (en pacientes con indicación de oxígeno) máximo por 10 días o hasta el alta si ocurre primero **(BI)**. No se recomiendan pulsos de metilprednisolona.
- B) Remdesivir 200 mg, vía IV, el día 1, luego 100 mg/día por 5 días en pacientes que necesitan oxígeno pero que aún no requieren sistemas de alto flujo o ventilación mecánica **(CI)**.

- C) Profilaxis para tromboembolismo estándar a todos, si no existe contraindicación **(AIII)**:  
Enoxaparina 40mg, SC c/24 h o 40 mg SC c/12 h, si IMC > 40, o  
heparina no fraccionada 5000 UI, cada 8 a 12 h, si TFG < 30mL/min  
No hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra la dosis aumentada de enoxaparina 1 mg/kg c/24h, fuera de ensayos clínicos **(BIII)**.
- D) No se recomienda anticoagulación plena (enoxaparina 1 mg/kg, cada 12 h) en forma rutinaria ni basado solamente en niveles del dímero-D. **(BIII)**.
- E) Se recomienda anticoagulación plena en todo paciente con sospecha alta de tromboembolia pulmonar (deterioro agudo de la oxigenación durante la hospitalización sin nuevos infiltrados en radiografía de tórax) o confirmado por angiotomografía. **(AIII)**.
- F) No se recomienda iniciar antibióticos si el cuadro es típico de Covid-19 **(AIII)**.
- G) No se recomienda el uso de hidroxicloroquina **(AI)** ni azitromicina **(AII)** ni de ivermectina **(AIII)**.
- H) No se recomienda el uso antagonistas de receptor de IL-6, como tocilizumab **(BI)**, excepto en el contexto de ensayos clínicos.

## 2) OXIGENOTERAPIA

Igual que en el paciente con Covid-19 moderado.

Los sistemas de cánulas de alto flujo **(BI)** o CPAP **(BIII)** deben usarse en la UCI o en salas con presión negativa y recambio de aire por riesgo controversial de aerosolización, en pacientes que no alcanzan los objetivos de saturación con CBN o máscara de reservorio y que aún no tienen indicación de intubación endotraqueal.

En casos severos se recomienda el aislamiento del paciente por 20 días desde el inicio de sus síntomas, pues en algunos pacientes con este grado de enfermedad se ha encontrado virus con capacidad de replicación más allá de los 10 días de iniciada la enfermedad (10).

## **PACIENTES CON SECUELA GRAVE DE COVID-19**

Aquellos pacientes con enfermedad grave y lesión pulmonar extensa, habitualmente asociados a estancias prolongadas, requieren un soporte multidisciplinario incluyendo oxigenoterapia domiciliaria, rehabilitación, nutrición, soporte en aspectos de salud mental (parece ser común la presencia de sintomatología ansiosa, depresiva o ligada a estrés postraumático). En los pacientes con secuela pulmonar extensa y dependencia de oxígeno es posible el desarrollo de cor-pulmonale por lo que es razonable contar con una ecocardiografía y estimación de la presión arterial pulmonar. El uso de antitusígenos, como codeína, puede ser necesario.

Es de gran importancia brindar indicaciones de alta y seguimiento basadas en un enfoque multidisciplinario. La secuela de fibrosis pulmonar, muchas veces acompañada de bronquiectasias, puede predisponer a una mayor frecuencia de sobreinfecciones bacterianas. La mayor parte de descompensaciones respiratorias en estos pacientes se debe a sobreinfección y no debe confundirse con reinfección por Covid-19. Finalmente, debe reconocerse que luego de la enfermedad es posible la presencia de episodios recurrentes de uno o más de los siguientes: cefalea, dolor torácico, tos, malestar general y mialgias (16).

## **TERAPIA RACIONAL EN LA ENFERMEDAD MODERADA Y GRAVE**

### **ANTIVIRALES Y MEDICACIONES CON POTENCIAL ANTIVIRAL**

#### **Remdesivir**

Se ha estudiado en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego contra placebo en pacientes con Covid-19 hospitalizados. El resultado fue una disminución significativa de cuatro días en promedio del tiempo de recuperación en pacientes que usaban oxígeno, pero hubo menos certeza en los que estaban en cánulas de alto flujo, CPAP o ventilación mecánica (17).

En un ECA abierto se comparó el uso de remdesivir por 5 días versus 10 días en pacientes graves sin ventilación mecánica y no hubo diferencia en los resultados de mejoría clínica (18). Un ensayo clínico en pacientes con Covid-19, moderado encontró mejoría clínica en pacientes tratados con remdesivir durante cinco días, pero no en aquellos tratados por 10 días (19).

## **Hidroxiclороquina con o sin azitromicina**

Varios estudios clínicos abiertos en pacientes hospitalizados no han mostrado beneficio de la hidroxiclороquina con o sin azitromicina comparado con el tratamiento estándar. Se ha encontrado prolongación del intervalo QT y varios efectos adversos gastrointestinales. Por esa razón, la FDA retiró su aprobación para uso urgente en este grupo de pacientes (11,20,2122).

## **Ivermectina**

Un estudio mostró que la ivermectina tuvo éxito en la reducción de la carga viral *in vitro* en células infectadas con SARS-CoV-2 experimentales (23). Sin embargo, la concentración de ivermectina *in vitro* fue muy superior a los niveles aprobados para su uso en humanos como antiparasitario (24). Los estudios actuales son de elevado sesgo para inferir un efecto beneficioso de la ivermectina (25,26), por lo que su uso debe ser estrictamente en el contexto de ensayos clínicos.

## **CORTICOSTEROIDES**

### **Dexametasona**

El estudio clínico RECOVERY fue un estudio abierto con 6000 pacientes hospitalizados con Covid-19 en el cual una dosis baja de dexametasona de 6 mg al día, por 10 días intravenoso u oral, o menos días si el paciente iba de alta antes, disminuyó la mortalidad a los 28 días de toda causa en pacientes con oxigenoterapia o ventilación mecánica. No fue eficaz en quienes no requirieron de oxígeno. El efecto fue mucho mejor en pacientes con ventilación mecánica (27).

## **ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE LA IL-6**

### **Tocilizumab**

El estudio CORIMUNO-TOCI fue un ECA abierto realizado en pacientes con neumonía moderada o severa sin ventilación mecánica, cuyo resultado primario fue evaluar la necesidad de ventilación mecánica o la ocurrencia de muerte a los 14 días. Fueron estudiados 129 pacientes y en un reporte preliminar se encontró como resultado una menor proporción significativa con el uso de tocilizumab (28). Otro ECA italiano independiente estudió a 126 pacientes con neumonía por Covid-19 en fase temprana, pero fue detenido tempranamente por falta de beneficios (29). El estudio COVACTA fue

un ECA a doble ciego del Laboratorio Roche. Se utilizó tocilizumab 8 mg/kg versus placebo en 450 pacientes hospitalizados graves. La evaluación del resultado final de mejoría de estado clínico no alcanzó los beneficios esperados (30). El mismo Laboratorio Roche solicitó no indicar este fármaco hasta analizar mejor los resultados.

### **Sarilumab**

Este antagonista de IL-6 fue evaluado en un ECA realizado en 194 pacientes con Covid-19, en estado crítico, puestos en ventilación mecánica y no encontró diferencias en los resultados del estado clínico final, pero si mayores efectos adversos (31).

## **ANTITROMBÓTICOS**

Los eventos tromboticos son frecuentes en pacientes con Covid-19, presentándose hasta en un 30% de pacientes críticamente enfermos y en un 11% en pacientes fuera de la UCI a pesar de la profilaxis antitrombótica (32).

Actualmente se recomienda la profilaxis antitrombótica a dosis estándar según las recomendaciones de las guías y las sociedades médicas especializadas (33-35). La profilaxis aumentada y la anticoagulación plena en ausencia de demostración de tromboembolismo se encuentran en estudio y no se puede hacer recomendaciones ni a favor ni en contra.

## **TERAPIA OXIGENATORIA**

El oxígeno es fundamental en la insuficiencia respiratoria. En los pacientes que no alcanzan los objetivos de saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) y no tienen indicación de ventilación invasiva, se recomiendan la cánula nasal de alto flujo (CNAF) sobre la ventilación no invasiva basado en estudios pre-pandemia que demuestran una menor tasa de intubación endotraqueal (36).

Se ha documentado en series de casos que los pacientes conscientes con Covid-19 que son puestos en posición prona pueden aumentar su SO<sub>2</sub> en un 20% y el 80% la puede mantener luego al pasar a la posición supina (37-41).

## **INDICACIONES PARA REALIZAR INTERCONSULTA A LA UCI**

- ✓  $SO_2 < 93\%$  con máscara de reservorio
- ✓  $PaO_2/FiO_2 < 150-200$
- ✓  $FR \geq 30/\text{min}$ , con o sin manifestaciones de disnea
- ✓  $PAS < 90$ ,
- ✓  $FC \geq 120/\text{minuto}$
- ✓  $pH < 7.3$   $pCO_2 > 50\text{mmHg}$
- ✓ Lactato  $>2$  mEq/L

## **PACIENTE CON COVID-19 EN ESTADO CRÍTICO**

El manejo de estos pacientes se realiza en la unidad de cuidados intensivos y requieren un protocolo que no corresponde a la presente revisión

## **RECOMENDACIONES FINALES**

Luego de varios meses de pandemia, y numerosos estudios publicados en el mundo, hemos aprendido que la generación de evidencia mediante ensayos clínicos es el camino más sólido para ofrecer terapias efectivas a nuestros pacientes sin exponerlos a riesgos. No hay que tener temor de explicar al paciente que, al igual que muchas enfermedades virales, el proceso del Covid-19 en la mayoría de los casos va a remitir solo con el tratamiento sintomático. El uso de un fármaco sin evidencia científica suficiente, aún como tratamiento compasivo no se justifica a estas alturas de la pandemia, y los pacientes tienen derecho a conocer esta información.

Hemos aprendido también que el manejo esencial de esta enfermedad se basa en la detección temprana de la hipoxemia y el soporte oxigenatorio precoz, así como la importancia de la pronación. La dexametasona se ha convertido en un medicamento eficaz en fase inflamatoria y la anticoagulación profiláctica es necesaria en los pacientes hospitalizados.

Debemos seguir identificando al infectado con pruebas sensibles (moleculares) y no cesar en la búsqueda y aislamiento de sus contactos. Todas estas medidas mejorarán la salud y la calidad de atención de nuestros pacientes.

Finalmente, en la actualidad la prevención sigue siendo lo más importante: uso de mascarillas, distanciamiento, higiene apropiada de las manos, evitar las reuniones sociales, la concurrencia a conglomerados populares y permanecer en ambientes bien ventilados.

Y seguiremos aprendiendo en los siguientes meses de esta enfermedad nueva para todos, continuaremos recogiendo la mejor evidencia disponible y reflexionando cómo ésta nos lleva a enfrentar esta pandemia de mejor manera.

#### IV. REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and testing persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>. Accessed June 5, 2020.
2. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32198501>.
3. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. Euro Surveill. 2020;25(11). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209163>.
4. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350462>.
5. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients Available. medRxiv. 2020. at: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/20/2020.03.18.20038059.full.pdf>
6. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306047>.
7. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32221519>.
8. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Findings from Investigation and Analysis of re-positive cases. May 19, 2020. Available at: [https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list\\_no=367267&nPage=1](https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=1)
9. Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA Shedding: Not a Rare Phenomenon. J Med Virol 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25952.

10. CDC, unpublished data, 2020; Wölfel et al., 2020; Arons et al., 2020; Bullard et al., 2020; Lu et al., 2020; personal communication with Young et al., 2020; Korea CDC, 2020
11. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
12. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009
13. Boulware D et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:517-525
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>.
16. Carfi A, Bernabei R, Landi F; et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. Published July 9, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12603
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
18. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
19. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published online August 21, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16349
20. RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19> (Accessed on June 08, 2020).
21. NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine <https://bibvirtual.upch.edu.pe:2159/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine> (Accessed on July 08, 2020).

22. WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> (Accessed on June 18, 2020).
23. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* Junio del 2020; 178:104787. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
24. Mectizan Expert Committee Statement on Potential Efficacy of Ivermectin on COVID-19. Disponible en: <https://mectizan.org/>
25. Organización Panamericana de la Salud. Ongoing living updates of potential COVID-19 therapeutics: Summary of rapid systematic reviews. 16 June 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52294>.
26. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* 2020; 73:593.
27. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
28. <https://www.aphp.fr/contenu/tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-patients-moderate-or-severe-covid-19>.
29. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-roche-hldg/roche-rheumatoid-arthritis-drug-fails-to-help-covid-19-patients-in-italian-study-idUSKBN23O3GG> (Accessed on August 04, 2020).
30. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> (Accessed on August 04, 2020).
31. Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 patients <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00> (Accessed on August 04, 2020).
32. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020.
33. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023.
34. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (Accessed on April 27, 2020).

35. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19>  
(Accessed on April 27, 2020).
36. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701227>.
37. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320506>.
38. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189136>.
39. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412581>.
40. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412606>.
41. Bamford P, Bentley A, Dean J, Whitmore D, Wilson-Baig N. ICS guidance for prone positioning of the conscious COVID patient. Intensive Care Society. 2020. Available at: <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-Guidance-for-conscious-proning.pdf>. Accessed May 14, 2020.