

COVID-19: lo que debemos saber en Colombia

COVID-19: What we need to know in Colombia.

Santiago Forero-Saldarriaga

Resumen

El nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es la causa de la propagación rápida de una enfermedad que afecta a miles de personas en todo el mundo. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró el brote de COVID-19 como una pandemia. El virus se ha identificado como la causa de un brote de neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. La manifestación clínica es la de una infección respiratoria con gravedad de los síntomas que va desde una enfermedad leve similar al resfriado común hasta una neumonía viral grave que provoca síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal. No hay tratamiento específico disponible que se haya probado clínicamente, diferente al tratamiento de soporte.

PALABRAS CLAVE: Coronavirus; pandemia; neumonía.

Abstract

The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of the rapid spread of a disease, affecting thousands of people worldwide. On March 11, 2020, the World Health Organization declared the COVID-19 outbreak as a pandemic. The virus has been identified as the cause of an outbreak of pneumonia of unknown cause in Wuhan city, China, in December 2019. The clinical presentation is that of a respiratory infection with a severity of symptoms ranging from mild illness similar to the common cold up to severe viral pneumonia causing life-threatening acute respiratory distress syndrome. There is no specific treatment available that has been clinically proven, other than supportive treatment.

KEYWORDS: Coronavirus; Pandemics; Pneumonia.

Médico, Clínica El Rosario, Medellín, Colombia. Grupo de Investigación de Enfermedades Infecciosas y Crónicas (GEINCRO), Fundación Universitaria San Martín.

Recibido: 26 de mayo 2020

Aceptado: 2 de junio 2020

Correspondencia

Santiago Forero Saldarriaga
sforero1992@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Forero-Saldarriaga S. COVID-19: lo que debemos saber en Colombia. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 543-549.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4336>

ANTECEDENTES

Los *coronavirus* son virus de ácido ribonucleico con envoltura que forman parte de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, en el que se incluyen cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*. El género *Betacoronavirus* incluye al SARS-CoV-2.¹

A finales de 2019 se identificó un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China, que dio como resultado una pandemia.² La Organización Mundial de la Salud (OMS) designó la enfermedad COVID-19 que significa enfermedad por coronavirus 2019.³

En el mundo, a la fecha de hoy, se ha reportado más de 5,810,672 casos confirmados de COVID-19 y más de 360,289 muertes. Estados Unidos es el país con el mayor número de casos infectados y mayor número de personas fallecidas.⁵⁻⁷ El 11 de marzo fue declarada por la OMS como pandemia.^{6,7} América suma más de 2,612,887 casos. En Colombia se han confirmado 25,366 casos y 19 muertes a la fecha. Ya se declaró Colombia como un país de circulación.⁴ Actualmente los casos siguen aumentando, lo que genera un reto a nuestro sistema de salud, pues puede poner en jaque la infraestructura hospitalaria de nuestro país.

Este artículo tiene como objetivo revisar el conocimiento actual de la enfermedad respiratoria aguda COVID-19 y resumir la epidemiología a la fecha, características clínicas, diagnóstico y tratamiento según la evidencia actual.

Fisiopatología

Todo indica que los murciélagos podrían ser el huésped original de este virus, un animal vendido en el mercado de mariscos en Wuhan, lo que facilita la aparición del virus en humanos.⁸ Se sabe que la propagación de persona a per-

sona se produce a través de gotas respiratorias, contacto con secreciones, aerosoles y superficies infectadas. Las gotas generalmente no viajan más de dos metros y no permanecen en el aire.⁹ Algo preocupante es que se ha descrito la transmisión de individuos asintomáticos.¹⁰

Se ha demostrado que el virus usa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para la entrada celular.¹¹ La membrana viral rodea una nucleocápside helicoidal y contiene la proteína (M), la proteína espiga (S) y la proteína de la envoltura (E). Ingresa al citoplasma a través del fagosoma donde es liberado el ARN. Allí se produce el proceso replicativo. En el retículo endoplásmico se da el ensamblaje del virus y es liberado fuera de la célula. Ese proceso de liberación ocasiona daño celular y la enfermedad propiamente dicha.¹²

Características clínicas

Se ha reportado que el periodo de incubación de COVID-19 puede ser hasta de 14 días después de la exposición y la mayoría de los casos ocurren aproximadamente 4 a 5 días posteriores. El espectro de infección sintomática varía de leve a crítico; la mayoría de las infecciones no son graves.¹³

Los pacientes con edad avanzada, comorbilidades médicas subyacentes (que incluyen enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión y cáncer) tienen mayor morbilidad y mortalidad.¹⁴

En el **Cuadro 1** se menciona la clasificación de la gravedad de los pacientes.

Detección del SARS-CoV-2

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) es el patrón de referencia para el diagnóstico. La prueba puede ser negativa si

Cuadro 1. Clasificación de la gravedad del paciente con COVID-19

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad no complicada	Síntomas locales en vías respiratorias altas asociados con fiebre, mialgias, malestar general
Neumonía leve	Rayos X compatibles sin signos de gravedad. Saturación mayor a 93%. La escala CURB 65 sirve para determinar hospitalización
Neumonía grave	Sospecha de infección respiratoria, insuficiencia de un órgano, saturación menor a 90% con FiO_2 21% o FR mayor a 30 por minuto
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)	Hallazgos clínicos, infiltrados bilaterales en radiografía e hipoxemia: leve (PaO_2/FiO_2 entre 200-300). Moderado (PaO_2/FiO_2 entre 100-200). Grave (PaO_2/FiO_2 menor a 100). Si no hay disponible PaO_2 (tomado por gases), usar $SatO_2$
Sepsis	Disfunción orgánica con cambios agudos en la escala SOFA mayor 2 puntos. También puede usarse qSOFA con 2 de 3 de las siguientes: Glasgow 13 o menor, presión arterial sistólica menor a 100 mmHg y frecuencia respiratoria mayor a 22 por minuto
Choque séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM > 65 mmHg y lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia

FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; RX: rayos X; PaO_2 : presión arterial de oxígeno; PAM: presión arterial media; $SatO_2$: saturación de oxígeno.

Adaptado de la referencia 19.

el paciente está en periodo de incubación o al inicio de los síntomas.¹⁹ El lavado broncoalveolar tiene mayor sensibilidad (93%), seguido de esputo (72%), aspirado nasal (63%) y biopsia con cepillo de fibrobroncoscopio (46%).²¹ Si las pruebas iniciales son negativas, pero persiste la sospecha, se recomienda volver a tomar muestras a las 72 horas (según disponibilidad).¹⁹ La precisión y los valores predictivos de las pruebas de SARS-CoV-2 no se han evaluado. La tomografía es de ayuda diagnóstica en los pacientes con alta sospecha y RT-PCR inicialmente negativa.²²

En pacientes con factores de riesgo se recomienda solicitar los siguientes estudios de extensión para evaluar la gravedad: LDH, hemograma, función hepática y renal, troponina, dímero D, electrocardiograma y gases arteriales. En los casos críticos con falla ventilatoria se recomienda hacer hemocultivos y FilmArray[®].¹⁹

Estudios de imagen

La Asociación Colombiana de Radiología recomienda hacer radiografía de tórax portátil en los pacientes con sospecha de neumonía (CO-

VID-19), en un área aislada para disminuir el riesgo de contagio en el entorno intrahospitalario.¹⁷ La tomografía (TC) tiene mejor sensibilidad, pero no es específica para COVID-19.²² Las indicaciones para realizar TC incluyen: pacientes con sospecha clínica de neumonía y radiografía de tórax normal, alteraciones radiológicas inespecíficas o sospecha de diagnósticos alternos.¹⁸

El patrón clásico de COVID-19 en la tomografía descrito en la bibliografía son opacidades en vidrio esmerilado múltiples, bilaterales, de distribución periférica y con predominio de lóbulos inferiores, con existencia o no de patrón en empedrado, broncograma aéreo, patrón perilobular (signo del halo reverso).¹⁸

¿En quién sospechar coronavirus?

Se define caso sospechoso de infección por COVID-19 de acuerdo con los criterios descritos en el **Cuadro 2**.

Caso probable se define como una persona con un cuadro clínico sospechoso o asintomático asociado con una prueba rápida positiva o

Cuadro 2. Definición de la Asociación Colombiana de Infectología de caso sospechoso de acuerdo con la manifestación clínica

Población sintomática	Población asintomática
Persona con síntomas respiratorios agudos (dos o más de los siguientes: tos, dificultad respiratoria, odinofagia, fatiga/adinamia) con existencia o no de fiebre mayor o igual a 38°C, asociada con: 1. Contacto con alguna persona que tenga sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 o que resida o haya viajado a un área con casos terciarios de infección en los 14 días previos al inicio de los síntomas 2. Imágenes pulmonares con vidrio esmerilado periférico o consolidaciones bilaterales 3. Persistencia de los síntomas respiratorios o su empeoramiento al día 8 desde su aparición	Persona asintomática que ha tenido contacto estrecho con un caso confirmado de COVID-19 en los últimos 14 días

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; COVID-19: nuevo coronavirus 2019. Adaptado de la referencia 19.

reacción en cadena de polimerasa (PCR) no concluyente para la identificación de COVID-19.

Caso confirmado es toda persona con un resultado positivo en alguna de las pruebas moleculares o genómicas.¹⁹

La serología para COVID-19 es una opción como tamizaje, con capacidad de evaluar una respuesta inmunitaria activa contra el virus. Los anticuerpos IgM específicos contra SARS-CoV-2 se vuelven detectables cinco días después del inicio de los síntomas.²³

Tratamiento

El manejo de infecciones leves debe ser en el hogar con insistencia en el lavado frecuente de manos, uso de tapabocas, no contacto cercano con otras personas y la vigilancia del deterioro clínico, lo que debe impulsar la hospitalización.¹⁹ Un caso confirmado se considera recuperado si cumple con alivio de los síntomas y tiene dos muestras de RT-PCR para COVID-19 negativas consecutivas separadas en 24 horas.¹⁹

Algunos medicamentos se han descrito en estudios de observación o se han prescrito anecdóticamente con base en evidencia *in vitro*

o extrapolada. Es importante reconocer que no hay datos controlados que respalden la administración de ninguno de estos agentes.²⁴

Cloroquina e hidroxiclороquina

Fármacos antimaláricos y antiinflamatorios indicados en artritis reumatoide y lupus eritematoso.¹⁹ Estudios observacionales han mencionado que pueden tener actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2. La hidroxiclороquina es más potente que la cloroquina y tiene mejor perfil de seguridad.²⁵ La posibilidad de prolongación del QTc y otros efectos adversos debe alertar al clínico.²⁶

Un pequeño estudio francés sin distribución al azar (disponible como impresión previa) concluyó que la hidroxiclороquina más azitromicina se asoció con carga viral del 100% indetectable. Sin embargo, el diseño del estudio es de baja calidad, sin distribución al azar, observacional, seis pacientes se perdieron durante el seguimiento en el grupo de hidroxiclороquina, además, no se informaron desenlaces clínicos.²⁷ Posteriormente, un estudio observacional recientemente publicado en la revista *The Lancet* por Mehra y colaboradores de 90,032 pacientes no encontró beneficio en el tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina con o sin azitromicina y sí aumento en la frecuencia de arritmias ventricula-

res y menor supervivencia hospitalaria.²⁸ Debido a esto, la OMS y la Asociación Colombiana de Infectología decidió retirarlo de sus recomendaciones y parar los ensayos clínicos que estaban en proceso.

Lopinavir-ritonavir

Inhibidor de proteasa combinado que se ha prescrito principalmente para tratar la infección por VIH y en estudios observacionales tiene actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2.²¹ Un ensayo clínico con distribución al azar de pacientes con COVID-19 donde se evaluó esta combinación, publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, no mostró diferencias en el tiempo hasta la mejoría clínica o la mortalidad a 28 días, tampoco hubo beneficios ni efectos antivirales *versus* terapia estándar.²⁹

Se ha descrito el uso compasivo de remdesivir, tocilizumab, interferón y plasma, sin datos aún.³⁰

¿En qué pacientes tienen evidencia los esteroides?

Los esteroides están indicados en caso de ventilación mecánica con COVID-19 y SDRA y choque resistente, extrapolado de los estudios de choque séptico con evidencia de baja calidad.²⁰

¿Cuándo iniciar ventilación mecánica?

Los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave, manifestada por disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio o uso de musculatura accesoria o movimiento paradójico, taquipnea mayor de 30, o PaFiO_2 menor de 200, pH menor de 7.35 con PaCO_2 mayor de 45 requieren ventilación mecánica invasiva.¹⁹

- La intubación orotraqueal debe realizarla la persona más capacitada, con todos los

equipos de protección personal (**Cuadro 3**), usando un sistema de succión cerrada y un filtro de alta eficiencia en el tubo y el circuito del ventilador. Se debe preoxigenar al paciente sin dar presión positiva con ambú por el riesgo de aerolización. Una vez que el paciente esté inducido y relajado, se debe insuflar rápidamente el neumotaponador, posteriormente se conecta al ventilador para iniciarlo de manera asisto-controlada con estrategia de ventilación de protección pulmonar:^{19,20}

- Volumen corriente: 6 cc/kg de peso (garantizando una presión de meseta < 30).
- Frecuencia respiratoria inicial de 14 por minuto (mantener una PaCO_2 < 65 mmHg y pH > 7.25).
- Relación inspiración:expiración de 1:2.
- PEEP de 5-10 y se ajustará de acuerdo con oxigenación, distensibilidad y hemodinamia.
- FiO_2 inicial de 60-100% para buscar SatO_2 entre 88-96%.

Si la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es menor a 150 a pesar de alta FiO_2 y PEEP, se recomienda pronar al paciente por al menos 16 horas al día.²⁴ En último lugar, si no se logran las metas de oxigenación y ventilación, está indicada la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), una terapia bastante costosa y poco disponible en nuestro país, siguiendo los siguientes criterios:^{19,20}

- Hipoxemia severa: $\text{PaFiO}_2 < 50$ con $\text{FiO}_2 > 0.9$ durante 3 horas o $\text{PaFiO}_2 < 80$ con $\text{FiO}_2 > 0.9$ durante 6 horas. Hipercapnia severa: $\text{PaCO}_2 > 80$ mmHg o pH < 7.25 y $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg durante > 6 horas.
- Pacientes recuperables.

Cuadro 3. Recomendaciones de uso de equipo de protección personal según escenario

	Entidad	Higiene de manos	Bata	Mascarilla médica	N95	Gafas de protección o protección facial	Guantes limpios	Gorro
Uso de equipo de protección personal en el cuidado de paciente sospechoso o confirmado de COVID-19 sin PGA	OMS	X	X	X	-	X	X	-
	CDC	X	X	X	-	X	X	Opcional
	INS o ACIN	X	X	-	X	X	X	Opcional
Uso de equipo de protección personal en el cuidado de paciente sospechoso o confirmado de COVID-19 con PGA	OMS	X	X	-	X	X	X	-
	CDC	X	X	-	X	X	X	Opcional
	INS o ACIN	X	X	-	X	X	X	Opcional
Triaje	OMS	X	-	X	-	-	-	-
	CDC	X	-	X	-	-	-	-
	INS o ACIN	X	-	X	-	-	-	-

OMS: Organización Mundial de la Salud; CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; INS: Instituto Nacional de Salud; ACIN: Asociación Colombiana de Infectología; PGA: procedimientos generadores de aerosoles: ventilación con presión positiva (BIPAP y CPAP), entubación endotraqueal, succión de vías aéreas, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, traqueostomía, fisioterapia torácica, tratamiento con nebulizadores, inducción de esputo, broncoscopia y pujo en el trabajo de parto. * 5 momentos. Adaptado de la referencia 19.

CONCLUSIONES

El nuevo COVID-19 se ha catalogado como emergencia en salud pública de importancia internacional (ESPII) y rápida diseminación. Se han identificado casos en todos los continentes y el 6 de marzo se confirmó el primer caso en Colombia. Actualmente hay más de 382 ensayos clínicos en curso que prueban tratamientos contra COVID-19. Plausibilidad biológica no significa evidencia clínica, por lo que no hay certeza clínica que permita recomendar la administración de los medicamentos actuales descritos.

REFERENCIAS

1. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*

[Internet] 2020; 92(4): 418-23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>

2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* [Internet] 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
3. WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
4. Novel Coronavirus -COVID-2019- geographic distribution in the Americas [Internet]. <https://who.maps.arcgis.com/apps/webappviewer/index.html?id=2203b04c3a5f486685a15482a0d97a87&extent=-20656313.6818%2C-3596894.4332%2C1611932.8945%2C7390469.7606%2C102100&site=paho>
5. CDC. International Locations with Confirmed COVID-19 Cases [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/world-map.html>
6. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/>

7. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020>
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
10. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020. <https://doi:10.1001/jama.2020.2565>
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet] 2020; 579(7798): 270-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
12. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020; 7(6): 439-50. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2147>
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet] 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
14. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://doi:10.1001/jama.2020.4683>
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
16. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2020; 319(7): 698-710. <https://doi:10.1001/jama.2017.21907>
17. Aldana N, Arias L, Bayona J, Carrillo J, Pinzón B, et al. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Radiología para el transporte, realización de estudios, aislamiento de equipos, medidas de seguridad del personal e interpretación de imágenes diagnósticas durante la pandemia por el COVID-19. 2020. https://mcusercontent.com/4f6e5a780e91bad256d5ee2de/files/837768ba-4d4b-4039-8b2f-fec3ea614b82/Recomendaciones_Generales_ACR_COVID_19_marzo_23.01.pdf
18. UPDATED BSTI COVID-19 Guidance for the Reporting Radiologist | The British Society of Thoracic Imaging [Internet]. 2020. https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20
19. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio* [Internet] 2020; 24(3): 1-102. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
20. Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020. <https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/SSC-COVID19-Critical-Care-Guidelines.pdf>
21. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* [Internet] 2020. <https://doi:10.1001/jama.2020.3786>
22. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* [Internet] 2020; 200343. <https://doi:10.1148/radiol.2020200343>
23. COVID-19 Rapid Test [Internet]. 2020. https://www.biopanda.co.uk/php/products/rapid/infectious_diseases/covid19.php
24. Coronavirus, COVID-19, SARS [Internet]. Sanford Web Edition. <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus>
25. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
26. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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* <https://doi:10.1093/cid/ciaa237/5801998>
27. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International J Antimicrob Agents* 2020; 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
28. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; S0140673620311806. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
29. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
30. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. <https://DOI:10.1128/AAC.00399-20>