REC

COVID-19 y Cardiopatías Congénitas Comité de Cardiopatías Congénitas

Yolanda Cando Lema¹, Patricia Cortez Flores², Simón Duque Solórzano³, José Gaibor Coloma², Lucia Gordillo Tobar², Valeria López Izquierdo⁴, Shirley Tinajero Enriquez⁵, Verónica Vásquez Rodriguez⁶, Carlos Veloz Guzmán⁷.

¹ Hospital Pediátrico Baca Ortiz – Quito, ² Hospital Metropolitano – Quito,
 ³ Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E - Guayaquil, ⁴ Hospital Homero Castanier Crespo – Azogues, ⁵ Hospital de Especialidades - Portoviejo, ⁶ Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga – Cuenca, ¬ Centro Médico Abel Gilbert – Guayaquil

Correspondencia: Lourdes Valeria López

Izquierdo **Email:** lvli17@h<u>otmail.com</u>

Fecha de recepción: 01 de marzo de 2021

Fecha de aceptación: 21 de marzo de 2021

Fecha de publicación: 15 de abril de 2021

Membrete
bibliográfico:
López Izquierdo L.
COVID-19 y
Cardiopatías
Congénitas. Rev. Med.
Sociedad Ecuatoriana
de Cardiología.

Aclaratoria

Aclaratoria: Este documento puede requerir nuevas actualizaciones a medida que existan más evidencias sobre la infección por COVID-19 así como recomendaciones impartidas por las sociedades científicas o las autoridades sanitarias. Las recomendaciones aquí dadas deben ser individualizadas en cada paciente prevaleciendo el protocolo institucional y el juicio clínico.

Antecedentes

- A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como causal de neumonía en la ciudad china de Wuhan, este brote se extendió posteriormente para convertirse en una pandemia global (COVID-19). El virus que causa COVID-19 se denomina coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)¹⁻³.
- Las cardiopatías congénitas (CC) son defectos estructurales del corazón, producidos por errores en la embriogénesis cardíaca. Aproximadamente 10 de cada 1.000 recién nacidos tienen una malformación cardiaca moderada o grave⁴.
- De los más de 20 millones de adultos con cardiopatías congénitas (ACC) que existen en el mundo, al menos 1.800.000 viven en Latinoamérica⁵. Se considera que un 30% de ellos son portadores de defectos no reparados y un 30% más con reparación parcial o incompleta⁶.
- La reciente pandemia por coronavirus ha descrito como de mayor riesgo a la población de adultos con enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca) y enfermedades crónicas (Diabetes mellitus, EPOC, asma, cáncer, trasplantados, desordenes inmunológicos, entre otras); comorbilidades muchas de las cuales también se manifiestan en la población de ACC7, los pacientes con dichos factores de riesgo son una población vulnerable y pueden desarrollar formas graves de infección⁸⁻¹².
- El periodo de incubación promedio es de 5 días (rango 2-14 días), en pediatría con un tiempo de presentación de los síntomas menor en comparación con los adultos^{8,9}.
- Si bien la Enfermedad de Kawasaki no es una CC, como ALERTA DE SALUD debemos señalar que recientemente se han reportado casos de COVID-19 y posible Enfermedad de Kawasaki en la edad pediátrica, los mismos que presentaron características clínicas superpuestas del Shock tóxico y Kawasaki atípico¹³.

Grupos de Riesgo

- El mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 en los pacientes con CC podría estar relacionado a hipoxemia (que disminuye la respuesta inflamatoria y favorece la proliferación de microorganismos), alteraciones hemodinámicas por hiperflujo e hipertensión arterial pulmonar^{9,14,15}.
- Son pacientes con CC de riesgo^{8,16,17}:
 - Los pacientes con CC cianógenas o acianógenas no reparadas con repercusión funcional o hemodinámica moderada-severa.
 - o Aquellos con cirugía cardiaca paliativa o correctiva con cortocircuitos residuales significativos.
 - o Portadores de patología valvular congénita o adquirida.
 - o Pacientes en posoperatorio reciente menos de 6 meses de cirugía o intervencionismo cardiaco.
 - Pacientes con corazón univentricular sometidos a derivación cavopulmonar parcial o total, tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias por los cambios en la circulación pulmonar y linfática, presencia de arritmias e inestabilidad hemodinámica¹⁸.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca, arritmias graves o hipertensión arterial pulmonar.
- Los pacientes con miocardiopatías y pericarditis.
- Aquellos con síndromes genéticos asociados (Síndrome de Down, DiGeorge, Asplenia, etc.) que ocasionan desórdenes inmunológicos son más susceptibles⁷.

Consideraciones en las manifestaciones clínicas

- El COVID-19 tiene una acción muy perniciosa no sólo en el pulmón sino también en el sistema cardiovascular¹⁹.
- Los síntomas por COVID-19 parecen ser más leves en niños que en adultos, aunque se han informado casos graves incluidos casos con características clínicas similares al síndrome de shock tóxico y la enfermedad de Kawasaki²⁰.
- Los niños pueden ser asintomáticos aunque la fiebre y la tos son más comunes. Otros síntomas incluyen dolor de garganta, fatiga, rinorrea/congestión nasal, diarrea y vómitos²¹.
- Los casos graves o críticos debutan con cuadros de síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, shock séptico, shock cardiogénico y falla multiorgánica⁹.
- En los adultos con CC se puede presentar como un síndrome cardiovascular agudo COVID-19 (ACovCS), con manifestaciones similares a la miocarditis, con dolor precordial, presencia de arritmias cardíacas y/o insuficiencia cardíaca, estado de shock, algunos con muerte súbita^{14,15}.
- El daño miocárdico agudo debe sospecharse en aquellos pacientes con signos o síntomas de falla cardíaca, arritmias graves, aumento de biomarcadores: troponina, péptido natriurético (BNP), cambios en el electrocardiograma (ECG), sumado a disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)^{14-16,22}.
- La presencia de vasculitis y un estado protrombótico puede empeorar la lesión cardíaca (aumento de IL-6 y/o dímero D)¹⁵.
- Los pacientes con shock tóxico que comparten características clínicas con la enfermedad de Kawasaki muestran fiebre persistente, síntomas gastrointestinales, hipotensión, miocarditis y marcadores inflamatorios elevados (Ej: Proteína C reactiva, ferritina, dímero D)²³.

Recomendaciones a nivel ambulatorio

• No hay tratamiento eficaz ni seguro para el COVID-19, el principio fundamental y primario es EVITAR LA INFECCIÓN Y SU EXPANSIÓN.

- Es adecuado extremar los cuidados preventivos que se aconsejan para toda la población¹9.
- Acatarse a las recomendaciones de cuarentena, aislamiento y distanciamiento social.
- Posponer las visitas médicas de rutina para pacientes estables.
- Promover la telemedicina para orientar al paciente y/o padres a detectar casos que deban acudir a consulta de revisión urgente.
- Implementar la consulta médica virtual para el seguimiento clínico cardiológico, el poscateterismo terapéutico y el poscirugía cardiaca.
- Posponer todo tipo de procedimiento quirúrgico programado paliativo o reparador en la medida que no revista urgencia terapéutica.
- No suspender la medicación habitual.
- Vacunación obligada para la Influenza y Neumococo^{8,24}.
- Reprogramar estudios no urgentes (cateterismos, electrofisiología, ecocardiografía)^{8,24,25}.

Criterios de ingreso hospitalario en pacientes con CC de base

- Se puede considerar hospitalización con estancia corta o vigilancia domiciliaria (casos leves) dada la condición epidemiológica actual de sobredemanda en los hospitales, decisión que se individualizará a cada caso²⁵.
- Según las recomendaciones internacionales, los pacientes con CC que tengan infección por COVID-19 con sintomatología y alteraciones radiológicas deben ser hospitalizados²⁵
- En pacientes portadores de CC con insuficiencia cardíaca de base y agravamiento de su clase funcional o incremento de su disnea habitual se debe descartar infección por COVID-19 y realizar los estudios complementarios que ameriten²⁶.
- Los casos que cursen con criterios de gravedad deberán ser ingresados a cuidados intensivos pediátricos o de adultos según las normativas^{12,25,27}.

Consideraciones en el abordaje diagnóstico

- En todos los pacientes con CC y síntomas respiratorios aún sin ambiente epidemiológico positivo se debe realizar las pruebas de COVID-19 principalmente la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) y una tomografía de tórax al ser un grupo de pacientes con riesgo para desarrollar complicaciones²³.
- Si los pacientes con CC presentan exposición con COVID-19 positivos o tienen síntomas agregados de más de 1 semana, realizar pruebas de sangre para detección de anticuerpos IgM e IgG y una tomografía de tórax de alta resolución independiente de la evolución²³.
- En caso de ingreso hospitalario se recomienda el seguimiento con pruebas de laboratorio: troponinas, Dímero D, ferritina, BNP, biometría, electrolitos, tiempos de coagulación y demás pruebas bioquímicos y microbiológicos según el caso, sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares subyacentes^{12,15,22,25}.
- Se debe realizar un ECG a todos los pacientes hospitalizados, según protocolo institucional, para monitorear cambios en el intervalo PR, QTc, segmento ST, onda T, presencia de arritmias graves y signos de isquemia^{12,14,25}.
- Los pacientes con hemodinamia y sistema eléctrico cardiaco estable, con elevación leve a moderada de las troponinas no deben someterse de manera rutinaria a estudios de imagen cardiaca, a menos que exista deterioro clínico¹⁴.

Ecocardiografía transtorácica (ETT):

- o Se deberá realizar a todos los pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca, arritmias graves u otro tipo de cambios en el ECG o cardiomegalia^{12,14,27}.
- o Son prioritarios los casos de cardiopatías congénitas con compromiso hemodinámico o cuyos hallazgos sean relevantes para el manejo clínico o quirúrgico inmediato.
- Se recomienda seguir las pautas expuestas en las "RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE CARDIOLOGÍA PARA EL LABORATORIO DE ECOCARDIOGRAFÍA DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19, COMITÉ DE IMÁGENES CARDIOVASCULARES²⁸"
- En pediatría considerar la sedación en pacientes no cooperadores para evitar la aerosolización durante el llanto y evitar el cambio de pañal durante el examen, dada la posibilidad de transmisión fecal²⁹.

Ecocardiografía Transesofágica (ETE):

- Se realizará ETE solo en casos urgentes, emergentes o estrictamente necesario previo a cirugía o cateterismo cardiaco.
- Se deberá solicitar que el anestesiólogo coloque la sonda inmediatamente después de la intubación con las precauciones apropiadas para minimizar la aerosolización de partículas virales.
- o La extracción de la sonda deberá realizarse mientras el paciente se encuentra intubado.
- Para más lineamientos sugerimos consultar: Specific Considerations for Pediatric, Fetal, and Congenital Heart Disease Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.005

Laboratorio de Hemodinámica

- Durante esta pandemia las salas de hemodinámica y electrofisiología han alterado su actividad diaria, los estudios que sean electivos se recomienda reprogramarlos^{8,24,30}.
- Ante un paciente con CC en situación urgente o emergentes y que requiera de forma estricta la realización de un cateterismo diagnostico o procedimiento intervencionista previa cirugía, deberá ser atendido con las máximas recomendaciones de bioseguridad.
- Sugerimos revisar: "PROTOCOLO DE LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE INTERVENCIONISMO CARDIOVASCULAR (SEICAV) EN CONJUNTO CON LA SOCIEDAD ECUATORIANA DE CARDIOLOGÍA (SEC) PARA EL MANEJO DE PACIENTES EN SALAS DE HEMODINAMIA E INTERVENCIONISMO EN LA EMERGENCIA SANITARIA POR COVID-19"31.

Consideraciones en la terapia médica

- El enfoque óptimo para el tratamiento de COVID-19 es incierto. Cualquier punto de vista se basa en datos limitados que evolucionan rápidamente a medida que surgen datos clínicos³².
- Ningún agente ha demostrado su eficacia para COVID-19. Se están investigando varios enfoques basados en evidencia in vitro o extrapolada, incluyendo remdesivir y plasma convaleciente³³.
- Los tratamientos recomendados en pediatría para COVID-19 no son específicos, siendo en la mayoría terapias extrapoladas de adultos y disponibles para otras indicaciones clínicas³⁴. Se sugiere aplicar protocolos institucionales.
- Para la mayoría de las terapias antivirales potenciales la evidencia sobre su uso es de baja calidad. Se sugiere manejo multidisciplinario para el inicio de la misma.
- El remdesivir probablemente tenga algún beneficio clínico. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha emitido autorizaciones de uso de emergencia en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave³³.

- Tener presente las interacciones de los medicamentos antivirales con las terapias para hipertensión arterial pulmonar, en caso el paciente los estuviere tomando (ejemplo: sildenafilo).
- Los pacientes en tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o
 de los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) en COVID-19 deben continuar con su
 medicación¹⁵.
- Los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir profilaxis farmacológica para tromboembolismo³³.
- Existen datos mínimos que informan los riesgos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el contexto de COVID-19. Si se necesita AINE, se sugiere la dosis efectiva más baja y no descontinuar en pacientes que los toman de forma crónica por otras afecciones³³.
- En los casos en los que se requiere bajar la fiebre o aliviar el dolor leve, el paracetamol (acetaminofén) es la primera opción³³.
- En pacientes críticos el hallazgo dominante es la insuficiencia respiratoria hipoxémica profunda del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Las complicaciones comunes incluyen daño renal agudo (IRA), elevación de enzimas hepáticas y el desarrollo tardío de daño cardíaco, incluida la muerte cardíaca súbita. La sepsis, el shock y la falla multiorgánica son menos comunes, por tanto, pacientes críticos con CC más COVID-19 requieren un manejo multidisciplinar en la UCI.
- En pacientes Enfermedad de Kawasaki atípico y COVID-19 administrar inmunoglobulina y ácido acetil salicílico de acuerdo a las guías de manejo de Enfermedad de Kawasaki.
- Respecto a los fármacos antivirales considerar sus posibles interacciones con los medicamentos habituales prescritos para las patologías cardiacas de base³⁵. Para consultar interacciones medicamentosas referirse a: https://www.covid19-druginteractions.org/

Referencias

- 1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Disponible en: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 (Accessed on February 12, 2020)
- 2. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html (Accessed on February 14, 2020)
- 3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (Accessed on February 14, 2020).
- 4. Bird TM, Hobbs CA, Cleves MA, et al. National rates of birth defects among hospitalized newborns. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006; 76:762.
- 5. Araujo, J. J. Adult Congenital Heart Disease Units: A Need for Attention in Congenital Heart Diseases Around the World. CPQ Cardiology. 2019; 2(1): 01-04.
- 6. Araujo J.J. Adult Congenital Heart Disease is Really a Heterogenous Specialty: Message from the Colombian Adult Congenital Heart Disease Chapter. CPQ Cardiology 2019; 1(1): 01-11. 7. Araujo J.J. Recomendaciones del Consejo de Cardiopatías Congénitas del adulto para el cuidado y atención de pacientes frente a la pandemia COVID-19. marzo 25, 2020. http://www.siacardio.com/category/novedades/covid-19/
- 8. John J, el at. Recomendaciones del Consejo de Cardiopatías Congénitas del adulto para el cuidado y atención de pacientes frente a la pandemia COVID 19. SIAC y SISIAC. Marzo 25, 2020. Disponible en:

http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/recomendaciones-del-consejo-de-cardiopatias-congenitas-del-adulto-para-el-cuidado-y-atencion-de-pacientes-frente-a-la-pandemia-covid-19/

- 9. Calvo C, et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. AEPED. An Pediatr (Barc). 2020. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001
- 10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19. 2020. Disponible en:https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf
- 11. Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones de Atención del paciente pediátrico con Infección Por SARS-CoV-2. 24/03/2020.: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_recomedaciones-covid-03-20_1585217805.pdf
- 12. de Carlos J, et al. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infeccion por SARS-COV-2 en Cuidados Intensivos. SECIP. Disponible en: https://secip.com/wp-content/uploads/2020/04/MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDRI%C3%81TRICO-CON-INFECCION-POR-SARS-COV-2-EN-CUIDADOS-INTENSIVOS.pdf
- 13. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, Nguyen EL et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. Hosp Pediatr. 2020 Apr 7. doi:10.1542/hpeds.2020-0123.
- 14. Hendren N, et al. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. Circulation 16 Apr 2020. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
- 15. Liu P, et al. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. Circulation 15 Apr 2020. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- 16. Tan W, et al. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19)with a focus on congenital heart disease. International Journal of Cardiology. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.063
- 17. de Dios A, et al. Manejo del Paciente Pediátrico ante Sospecha de Infección por el Nuevo Coronavirus SARS-COV-2. Sociedad Argentina de Cardiología. 2020. https://www.sac.org.ar/consejoscientificos/recomendacion-manejo-del-paciente/
- 18. Wang C, et al. Critical Concerns About 2019 Novel Coronavirus Infection in Pediatric Population, Mayo Clinic Proceedings (2020). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.008.
- 19. Villagrá F. Coronavirus y Cardiopatía congénita. Marzo 12, 2020. Disponible en: https://cardiopatiascongenitas.net/coronavirus-y-cardiopatia-congenita/
- 20. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. Clin Infect Dis 2020, ciaa556. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556
- 21. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. Coronavirus infection in pediatric emergency departments (CONFIDENCE) Research group. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
- 22. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14 (2020) 247-250. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013
- 23. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial public health response and interim clinical guidance for the new 2019 coronavirus outbreak United States, December 31, 2019 February 4, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020. Feb 7;69(5):140-146. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1.

- Yolanda Cando Lema, Patricia Cortez Flores, Simón Duque Solórzano, José Gaibor Coloma, Lucia Gordillo Tobar, Valeria López Izquierdo, Shirley Tinajero Enriquez, Verónica Vásquez Rodriguez, Carlos Veloz Guzmán.
- 24. Acuña R, et al. COVID-19 EN NIÑOS COLOMBIA. Grupo de estudio Infección por Coronavirus en niños de la Asociación Colombiana de Neumología pediátrica. 2020. Disponible en: https://scp.com.co/wp-content/uploads/2020/04/Coronavirus-Version-2.pdf.pdf
- 25. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
- 26. Bagudá J, et al. Implicaciones de la pandemia por COVID-19 para el paciente con insuficiencia cardiaca, trasplante cardiaco y asistencia ventricular. Sociedad Española de Cardiología. Disponible en: https://secardiologia.es/images/secciones/insuficiencia/Implicaciones_de_la_pandemia_por_COVID-19_para_el_paciente_con_insuficiencia_cardiaca_trasplante_cardiaco_y_asistencia_ventricular.pdf
- 27. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Actualización, 18 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/339440146_Manejo_Clinico_de_pacientes_con_Enfermedad_por_el_nuevo_Coronavirus_Covid-19_18_de_febrero_de_2020
- 28. Sociedad Ecuatoriana de Cardiología. Recomendaciones de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología para el laboratorio de ecocardiografía durante la pandemia por COVID-19
- 29. Barker PCA, et al. Specific Considerations for Pediatric, Fetal, and Congenital Heart Disease Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. Society Journal of the American Society of Echocardiography (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.005.
- 30. Romaguera R, el at. Gestión de salas de procedimientos invasivos cardiológicos durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación del Ritmo Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología. REC Interv Cardiol. 2020. Disponible en: https://www.recintervcardiol.org/images/pdf-files/RECIC_20_E201_Romaguera_COVID_AE_ES.pdf
- 31. Protocolo de la Sociedad Ecuatoriana de Intervencionismo Cardiovascular (SEICAV) en conjunto con la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (SEC) para el manejo de pacientes en salas de hemodinamia e intervencionismo en la emergencia sanitaria por Covid-19
- 32. Kim A, Gandhi R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. Last updated: May 16, 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=enfermedad%20covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 33. McIntosh K, Hirsch M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Last updated: May 15, 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 34. Consenso Interino Multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de COVID19. MTT2-PRT-0014. Ecuador 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/04/Consenso-Tratamiento-COVID-v-3-1-1.pdf
 35. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies, Liverpool Drug Interactions Group. Updated 9

April 2020. Disponible en: https://www.covid19-druginteractions.org/