



CONCLUSIONES

No se encontró evidencia acerca de la eficacia ni la seguridad de la implementación del uso de terapia antibiótica empírica en pacientes con sospecha de COVID-19 o pacientes con síntomas leves y moderados de COVID-19.

Las tasas de sobreinfección bacteriana en pacientes con neumopatía severa por COVID-19 proveniente de estudios observacionales son dispares, siendo relativamente bajas en los pacientes más leves y más altas en los graves. Evidencia de muy baja calidad no permite determinar si el uso de antibióticos podría prevenir la mala evolución y/o reducir la mortalidad de los pacientes más graves.

Las guías de práctica clínica sobre manejo de infecciones hospitalarias, así como los protocolos gubernamentales, y las recomendaciones de las sociedades científicas sobre el manejo de COVID-19 indican que, en pacientes leves y asintomáticos con sospecha de neumopatía por COVID-19 se debe comenzar con tratamiento antibiótico empírico y luego ajustarse o suspenderlo de acuerdo al resultado de PCR en tiempo real y los resultados de los estudios por imágenes torácicos.

En todo paciente con diagnóstico de neumopatía severa, se debe solicitar PCR en tiempo real para diagnóstico de COVID-19 y eventualmente para otras virosis respiratorias, así como realizar cultivos bacterianos e indicar tratamiento antibiótico empírico hasta tener resultados de los test realizados y que luego éste se ajuste o se suspenda, de acuerdo a los gérmenes rescatados en estos cultivos. La elección del esquema antibiótico empíricos debe ajustarse de acuerdo a las sugerencias del comité de infecciones de cada institución y a la caracterización de los gérmenes prevalentes en las unidades de cuidados intensivos.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, Ciapponi A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Antibioticoterapia empírica en pacientes COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 800, Buenos Aires, Argentina. 22 de Septiembre de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

1. Contexto clínico

La Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2¹.

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este 01 de abril su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 800.000 casos y la muerte 40.000 personas¹.

El período de incubación de la infección por 2019-nCoV es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible. La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales².

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distrés respiratorio agudo. Los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La tasa de letalidad media de los pacientes ingresados a UTI es cercana al 49%, siendo los valores más elevados en pacientes masculinos de más de 50 años con comorbilidades múltiples.² Actualmente el tratamiento de la COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo hasta el momento tratamiento farmacológico específico curativo.³

Los tratamientos que se han propuestos son: inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN (remdesivir, favipiravir), inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir), inhibidores de la proteasa (lopinavir/ritonavir, desulfura, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2, inhibidores de quinasa (imatinib, baricitinib, ribavirin), inmunomoduladores (plasma de convaleciente, anticuerpos ante receptos IL-6 como tocilizumab y otros (interferón, glucocorticoides, umifenovir, cloroquina, etc.)⁴.

El efecto de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sobre la susceptibilidad a las infecciones bacterianas aún no está claro. La coinfección con otros microorganismos como bacterias y hongos es un factor que podría aumentar los síntomas de la enfermedad y la mortalidad⁵. Las características clínicas del compromiso pulmonar por COVID-19 pueden ser difíciles de distinguir de la neumonía bacteriana, por lo que el tratamiento empírico para la neumonía extrahospitalaria podría ser razonable cuando el diagnóstico es incierto⁶.

Se postula el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19 para la prevención o tratamiento temprano de coinfección bacteriana y para el tratamiento de coinfección de neumopatía por COVID-19.

2. Tecnología

Los tratamientos antibióticos en pacientes hospitalizados con enfermedades graves suelen iniciarse de forma empírica basándose en datos clínicos, gravedad, uso previo de antibióticos, tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y el diagnóstico, la prevalencia de patógenos y patrones de resistencia natural y propios de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o del hospital. Una vez que se ha decidido iniciar el tratamiento, deben considerarse dos principios fundamentales: a) el tratamiento inicial debe

buscar ser adecuado y temprano, y b) los antibióticos deben usarse prudentemente para tratar de impedir el desarrollo de resistencia bacteriana.⁷ En pacientes con cuadro sospechoso de neumonía por COVID-19 se recomienda su uso priorizando la vía oral (cuando sea posible) hasta la confirmación diagnóstica (hisopado nasofaríngeo para prueba PCR de SARS CoV2). Si es confirmado el diagnóstico de COVID-19, se debe suspender el antibiótico. Idealmente, en pacientes con neumopatía severa, la antibioticoterapia empírica debe ajustarse según recomendaciones de comité de infecciones de cada institución⁸.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de la antibioticoterapia empírica en pacientes con COVID-19

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes organizaciones de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptdatabase*, en *MedRxiv* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Antibioticoterapia empírica
Comparador	Tratamiento de sostén.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, tiempo de estadía hospitalaria, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos revisiones narrativas, tres estudios observacionales y nueve recomendaciones de sociedades científicas o gubernamentales sobre el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19.

5.1 Eficacia y seguridad

Louise Lansbury y col publicaron en mayo 2020 un metaanálisis que evaluaba la coinfección bacteriana en pacientes COVID-19 positivos hospitalizados. Se incluyeron 30 estudios retrospectivos (N 3834). Los pacientes hospitalizados en sala general y unidades de cuidados intensivos presentaron una sobreinfección bacteriana del 7% (IC 95%: 3-12% N 2183). Los que estaban en UCI presentaron mayores tasas de sobreinfección bacterianas (14% IC 95%: 5-16%) vs. los que estaban en salas comunes (4% IC 95% 1-9). Las bacterias más comunes fueron la neumonía por *Mycoplasma*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. La proporción combinada con una coinfección viral fue del 3% (IC 95% 1-6, N 1014) ⁹.

Manohar y col publicaron en agosto de 2020 una revisión de estudios que reportaban el uso de antibióticos en pacientes positivos a COVID-19 a los que se les indicó antibióticos (30 cohortes retrospectivas, N 4715)¹⁰. Las tasas de mortalidad debido a coinfección secundaria bacteriana fueron del 15%. El uso de antibióticos profilácticos fue en el 63,5% en pacientes con COVID-19 sin neumopatía y 73,5 % por neumopatía viral, solo el 20% de ellos por coinfección bacteriana. Los antibióticos más utilizados fueron quinolonas, cefalosporinas, macrólidos, y vancomicina. Los agentes causantes de coinfección bacteriana fueron *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*.

Binyou y col publicaron una revisión narrativa en agosto 2020 sobre coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 positivos ⁵. Describen que son pocas las series que reportan tasas de coinfección por distintos gérmenes (virales, bacterianos y micóticos). Las tasas de coinfección bacteriana en distintas publicaciones de series de casos se encuentran entre 7 a un 50% % en todos los grupos de pacientes COVID-19 positivos (casos leves, moderados y severos) y del 3,2 al 12% % en la coinfección micótica. En pacientes severos, los gérmenes que produjeron la coinfección fueron resistentes a antibióticos como *Acinetobacter*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas* y *Enterococos*.

Beovki y col publicaron en junio 2020 los resultados de una encuesta a profesionales de salud (infectólogos y terapeutas, N 166) de 23 países sobre el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19¹¹. El 61 % de los encuestados respondió que la indicación de antibióticos fue basada en las guías del manejo de neumopatía de cada hospital. Las razones más frecuentes para indicar antibióticos fueron la forma clínica de presentación, marcadores clínicos de inflamación (procalcitonina) y la presencia de imagen compatible en radiografía torácica. El uso de antibióticos más utilizado en pacientes con COVID-19 leves que no se hospitalizaron fueron macrólidos o fluoroquinolonas y en pacientes hospitalizados piperacilina / tazobactam (cobertura de patógenos atípicos y *Staphylococcus áureos*). El 29 % respondió que no indicó tratamiento antibiótico empírico a pacientes leves.

Rama Abou y col publicaron una revisión (junio 2020) sobre la correlación clínica y las características de laboratorio en pacientes COVID-19, estableciendo que el uso de antibióticos en la población incluida en esos estudios (N 1072) fue de 78 % (IC 95% 61-96%) ¹².

Goncalves Mendes Neto y col. publicó (mayo 2020) una serie de casos (N 224) para determinar la incidencia de coinfección bacteriana en pacientes hospitalizados por neumopatía asociada a COVID-19 positivos y la utilidad de terapia antibiótica profiláctica.¹³ La edad media de la población fue de 66

años (DS±14). La mortalidad de este grupo de pacientes fue del 21% (52/224), la coinfección más frecuente fue genitourinaria (57%), seguida de infecciones de piel (10%) y neumopatía (8%). En los pacientes que presentaron sobreinfección bacteriana sin profilaxis antibiótica, las tasas de mortalidad (OR 5,8 IC95% 2,6-12,8, 50% vs 15%) y la necesidad de asistencia respiratoria mecánica fue mayores (44% vs 17%) vs a los que se les indicó antibióticos profilácticos. En el grupo con profilaxis (n 162), el 28 % presentó aislamiento bacteriano. Los antibióticos más usados fueron: ceftriaxona, azatriopina y vancomicina.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias sobre el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19

5.3 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La Organización Mundial de la Salud junto a otros organismos internacionales en su documento de manejo de neumopatía severa aguda de marzo 2020 recomiendan que ante todo paciente con neumopatía severa se debe solicitar PCR en tiempo real para SARS, MERS y COVID-19, así como realizar cultivos bacterianos e indicar tratamiento antibiótico hasta tener los resultados de los test realizados. Sugieren que el ajuste de los antibióticos se realice según los gérmenes rescatados y causa de la infección. No hace referencia sobre la profilaxis antibiótica en paciente sospechoso, leve y moderado sin neumopatía.¹⁴

Las guías sobre el tratamiento de pacientes con COVID-19 del Hospital de Michigan de los Estados Unidos, recomiendan que la terapia con antibióticos empíricos debe suspenderse una vez que se confirma que el paciente es positivo para COVID-19, pero puede estar indicado en pacientes con leucocitosis y/ o inestabilidad hemodinámica. Se debe considerar la disminución o interrupción de los antibióticos en función de los datos clínicos y microbiológicos. En los pacientes con neumonía cuyo resultado de la prueba de COVID-19 sea negativo, la terapia con antibióticos debe basarse en la orientación proporcionada en el tratamiento institucional y las pautas de uso de procalcitonina (PCT) como marcador de sepsis. Sugieren que los niveles de PCT no deben usarse de forma aislada para decidir si se deben iniciar antibióticos en pacientes con sospecha de neumonía bacteriana, dado que la coinfección bacteriana es poco probable en un paciente con COVID-19 confirmado con una procalcitonina baja (<0,25), y los antibióticos se pueden suspender de forma segura. Los niveles de PCT> 0,25 no son infrecuentes en pacientes con neumonía por COVID-19 y no parece por lo tanto ser un marcador fiable de sobreinfección bacteriana. La procalcitonina tampoco debe usarse de manera rutinaria para extender la duración del tratamiento¹⁵.

Tabla 2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución	País	Año	Profilaxis antibiótica en COVID-19 leve y moderado	Neumopatía severa en COVID-19
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación ¹⁶	Argentina	2020	NM	SI*
AMÉRICA LATINA				
Associação Brasileira de Medicina de Emergencia ¹⁷	Brasil	2020	NM	SI*
Ministerio de Salud de Chile ¹⁸	Chile	2020	NM	SI*
OTROS PAÍSES				
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁹	Reino Unido	2020	NM	SI*
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁰	Canadá	2020	NM	SI*
National Institutes of Health ³	EE. UU	2020	NM	SI*
Infectious Diseases Society of America Guidelines ²¹	EE. UU	2020	NM	SI*
Organización Mundial de la Salud ¹⁴	Internacional	2020	NM	SI*
European Centre for Disease Prevention and Control ²²	Europa	2020	NM	SI*

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención de la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. † Menciona a la ivermectina como droga en investigación.

*Según GPC de manejo de neumopatía y pacientes sépticos.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Sociedad Argentina de Infectología y a la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Informe de Respuesta Rápida

Antibioticoterapia empírica en pacientes COVID-19

Fecha de realización: 22 de Septiembre de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 22/9/2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

Covid-19 (Coronavirus[Mesh] OR SARS-CoV-2 [Supplementary Concept] AND antibiotics use

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed June 17, 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed April 16, 2020.
3. National Institutes of Health (NIH). Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>.
4. Plasencia-Garcia BO, Rodriguez-Menendez G, Rico-Rangel MI, Rubio-Garcia A, Torello-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-Drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *medRxiv*. January 2020:2020.06.04.20122416. doi:10.1101/2020.06.04.20122416
5. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(18):7777-7785. doi:<https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
6. UpToDate. COVID-19. https://www.uptodate.com/contents/search?search=covid-19&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=&max=0&index=&autoCompleteTerm=. Accessed September 22, 2020.
7. Departamento de cuidados criticos Latinoamericano. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol*. 2005;(41):32-38.
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis *Clinical Microbiology and Infection*. *Clin Microbiol Infect*. 2020;10(5). doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016
9. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS, Lansbury Louise. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046
10. Manohar P, Loh B, Nachimuthu R, et al. Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front Med*. 2020;7:420. doi:<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00420>
11. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother*. August 2020. doi:10.1093/jac/dkaa326
12. Ghayda RA, Lee JYJ, Lee JYJ, et al. Correlations of clinical and laboratory characteristics of covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):1-15. doi:10.3390/ijerph17145026
13. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, et al. Bacterial Infections and Patterns of Antibiotic Use in Patients with COVID-19. *J Med Virol*. August 2020:jmv.26441. doi:0000-0002-0003-2040
14. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Accessed april 16 2020.
15. Michigan Medicine. Inpatient Guidance for Treatment of Covid-19 in Adults and Children. http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf. Published 2020. Accessed September 25, 2020.
16. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19.
17. Guimarães HP, Damasceno MC, Braga MA, et al. Coronavírus e Medicina de Emergência: Recomendações para o atendimento inicial do Médico Emergencista pela Associação Brasileira de Medicina de Emergencia (ABRAMEDE).
18. Ministerio de Salud de Chile. Información técnica. <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/>.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).
21. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed April 16, 2020.
22. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). COVID-19 pandemic. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>.