

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



ENFERMEDAD POR SARS COV - 2

INVESTIGACION DOCUMENTAL PRESENTADO POR:

DR. OSCAR ARMANDO SANTOS URBINA

PARA OPTAR AL GRADO ACADEMICO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE INVESTIGACION

DR CARLOS ERNESTO GRANDE GRANDE

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCION..... | 3 |
| OBJETIVOS..... | 4 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 4 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 4 |
| GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS..... | 5 |
| DESCRIPCION DEL PROBLEMA | 6 |
| DESCRIPCION DE INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES | 7 |
| PROMOCION | 7 |
| EPIDEMIOLOGIA | 9 |
| FISIOPATOLOGIA..... | 11 |
| DETECCION..... | 17 |
| MANIFESTACIONES CLINICAS..... | 17 |
| DIAGNOSTICO | 20 |
| DIAGNOSTICOS POR IMÁGENES | 27 |
| CONTROL | 31 |
| TRATAMIENTO FARMACOLOGICO | 31 |
| REHABILITACION | 42 |
| SEGUIMIENTO..... | 43 |
| FLUJOGRAMAS Y PROTOCOLOS | 44 |
| DEFINICION DE ROLES POR NIVELES DE ACCION | 46 |
| ANEXOS | 49 |
| BIBLIOGRAFIA | 56 |

INTRODUCCION

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades sanitarias de la ciudad de Wuhan informaron sobre la aparición de veintisiete personas diagnosticadas con un síndrome respiratorio agudo grave de origen desconocido; la mayor parte de los casos estaban relacionados con el mercado mayorista de mariscos del sur de china ubicado en la ciudad.

El 7 de enero de 2020 las autoridades chinas declararon que habían descubierto que la causa de la enfermedad era un nuevo coronavirus, que posteriormente por su caracterización molecular del virus se denominó SARS-CoV-2, por la similitud de la proteína S del virus del SARS en 2002.

La pandemia por el COVID-19 (acrónimo de la enfermedad por coronavirus en inglés, nombrada así por la organización mundial de la salud) es la crisis de salud global que define nuestro tiempo y el mayor desafío que hemos enfrentado desde la Segunda Guerra Mundial. Desde que su aparición en Asia a finales del año pasado, el virus ha llegado a cada continente.

Los países se encuentran en una carrera contra la propagación de la enfermedad, haciendo pruebas y dando tratamiento a los pacientes, rastreando los que tuvieron contacto, limitando los viajes, poniendo en cuarentena a los ciudadanos y cancelando grandes reuniones como los eventos deportivos, los conciertos y las escuelas.

La pandemia se está moviendo como una ola, que a medida que avanza ha desbordado sistemas de salud incluso de países de primer mundo, y el impacto en países de renta baja y media como América latina, este último y mayor foco de la pandemia, puede ser devastador

Desde la detección del primer caso en El Salvador el 19 de marzo de 2020, según estadísticas oficiales se registran más de 7000 casos confirmados para el 4 de julio y casi un número similar de sospechoso teniendo en cuenta la existencia de un sub registro de casos que podría superar inclusive un 60% ,para la fecha de este trabajo la curva de contagios se encuentra en ascenso por lo cual se considera pertinente una revisión sobre los aspectos clínicos y epidemiológicos más relevantes encontrados en la literatura científica publicados hasta ahora, incluyendo algunas intervenciones, que a pesar de reportes iniciales de beneficio no lo han demostrado en estudios subsecuentes. Es importante recalcar que cada día hay nuevos datos, y aunque en muchas ocasiones se ha cuestionado la rigurosidad científica de los mismos, el mejor esfuerzo debe seguirse realizando para proveer los mejores cuidados posibles e intervenciones dirigidas a prevenir o mitigar la propagación del virus, así como las medidas terapéuticas que puedan incidir en la mortalidad especialmente en casos graves y críticos

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

**CONOCER LA EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR SARS COV2**

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- **IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE ETIOLOGICO DE INFECCIÓN POR SARS COV2**
- **EXPLICAR LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS COV2**
- **REALIZAR UNA DESCRIPCIÓN DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**
- **MOSTRAR LAS DIVERSAS OPCIONES DE TRATAMIENTO**
- **VERIFICAR OPCIONES DE REHABILITACIÓN EN PACIENTE CRÍTICO.**

GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

COVID 19: coronavirus disease 2019

SARS – COV2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

MERS: síndrome respiratorio de oriente medio

BETACORONAVIRUS: Los betacoronavirus son uno de los cuatro géneros de coronavirus pertenecientes a la subfamilia Orthocoronavirinae dentro de la familia Coronaviridae, del orden Nidovirales. Estos virus están envueltos, y pertenecen a la clase IV de la clasificación de Baltimore (virus ARN monocatenario positivos).

GENOMA: es el conjunto de genes contenidos en los cromosomas, lo que puede interpretarse como la totalidad del material genético que posee un organismo o una especie en particular. El genoma en los seres eucariotas comprende el ADN contenido en el núcleo, organizado en cromosomas y el genoma de orgánulos celulares, como las mitocondrias y los plastos.

ARN MONOCATENARIO: Esta es una cadena de RNA de 12 nucleótidos, de hebra sencilla (un dodecarribonucleótido).

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

DAD: Daño Alveolar Difuso

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular, es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis (formación de novo del sistema circulatorio embrionario) y en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes).

RT-PCR: La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés reverse transcription polymerase chain reaction), también llamada reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, es una variante de la PCR, una técnica de laboratorio comúnmente usada en biología molecular para generar una gran cantidad de copias de ADN, proceso llamado "amplificación".

ELISA: acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: ‘ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, como cambio de color o algún otro tipo

DESCRIPCION DEL PROBLEMA

Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). El SARS-CoV-2 que se ha descubierto más recientemente causa la enfermedad por coronavirus COVID-19 (denominación que fue otorgada por la OMS).

Latinoamérica con sistemas de salud, las cuales históricamente han funcionado con condiciones inadecuadas, actualmente enfrenta el foco de la pandemia, siendo países como, México y Brasil los cuales cuentan con las tasas de letalidad más elevadas.

La condición no dista mucho de ser distinta en nuestro país, donde actualmente no se cuenta con una infraestructura adecuada para la lucha contra esta pandemia, sin tratamientos claves establecidos, los clínicos se apoyan en la poca evidencia científica existente para disminuir la mortalidad del virus, mientras el mundo trabaja para la obtención de una vacuna, aunque las esperanzas de una aún permanecen en el horizonte.

DESCRIPCION DE INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES

PROMOCION

Inicialmente en diciembre de 2019, un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida se relacionó con un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, China. Se descubrió un Betacoronavirus previamente desconocido mediante el uso de secuenciación imparcial en muestras de pacientes con neumonía. Las células epiteliales de las vías respiratorias humanas se usaron para aislar un nuevo coronavirus, denominado inicialmente 2019-nCoV, que formó otro clado dentro del subgénero sarbecovirus, la subfamilia Orthocoronavirinae. A diferencia de MERS-CoV y SARS-CoV, 2019-nCoV es el séptimo miembro de la familia de los coronavirus que infectan a los humanos.

proteínas

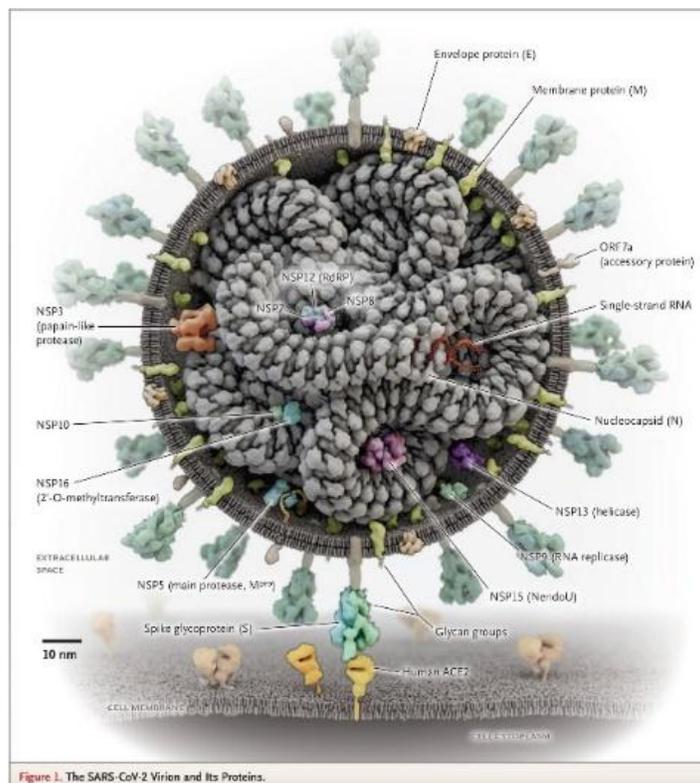


Fig. 1. Descripción de SARS COV2 y sus

Tres pacientes adultos presentaron neumonía grave y fueron ingresados en un hospital en Wuhan el 27 de diciembre de 2019. El paciente 1 era una mujer de 49 años, el paciente 2 era un hombre de 61 años y el paciente 3 tenía 32 años, el ARN extraído del líquido de lavado bronco alveolar de los pacientes se usó como plantilla para clonar y secuenciar un genoma usando una combinación de secuenciación Illumina y secuenciación de nanoporos. Se obtuvieron más de 20,000 lecturas virales de muestras individuales, y la mayoría coincidieron con el genoma del linaje B del género betacoronavirus, mostrando más del 85% de identidad con un CoV similar a SARS de murciélago (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1)

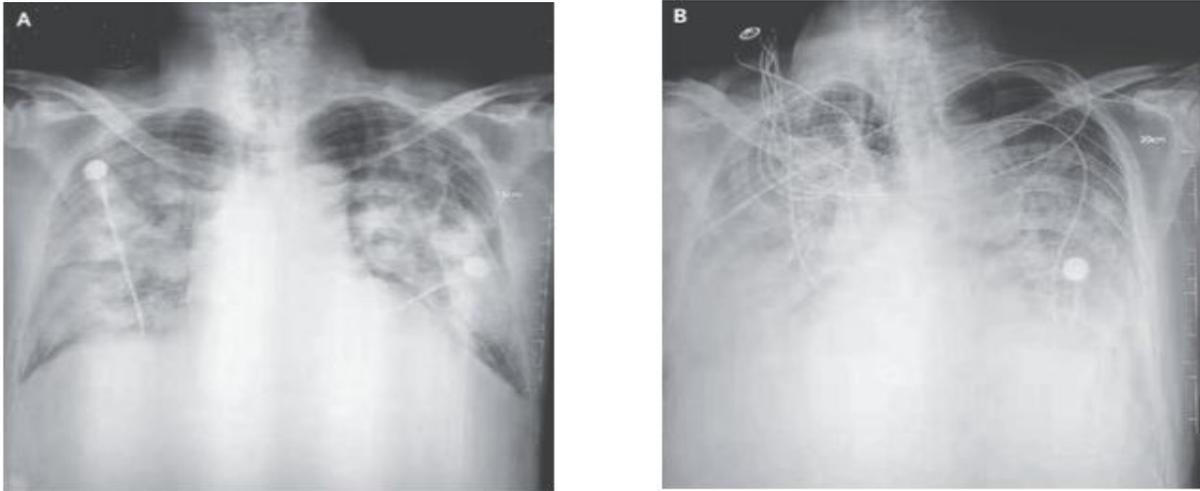


Fig.2 Radiografías de los pacientes 1 y 3 de Wuhan. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019

Los coronavirus son virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo (26–32 kb). Hasta el momento se han identificado cuatro géneros de coronavirus (α , β , γ , δ), con coronavirus humanos (HCoV) detectados en el coronavirus ALFA (HCoV-229E y NL63) y coronavirus BETA (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 y HCoV-KU1).

Este nuevo β -CoV aislado muestra un 88% de identidad con la secuencia de dos coronavirus agudos severos derivados del murciélago (SARS), bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, y aproximadamente un 50% de identidad con la secuencia de MERS-CoV. El nuevo β -CoV fue nombrado entonces "SARS-CoV-2" por la Comisión Internacional de clasificación de Virus.

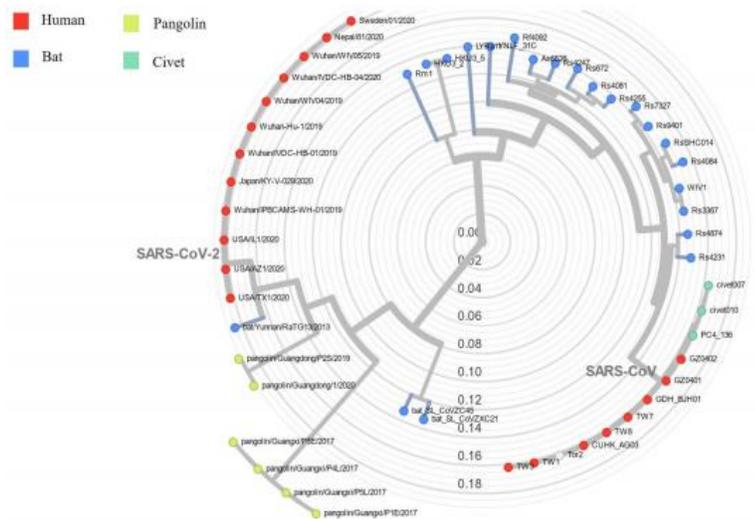


Fig.3 análisis filogenético de virus SARS COV 2

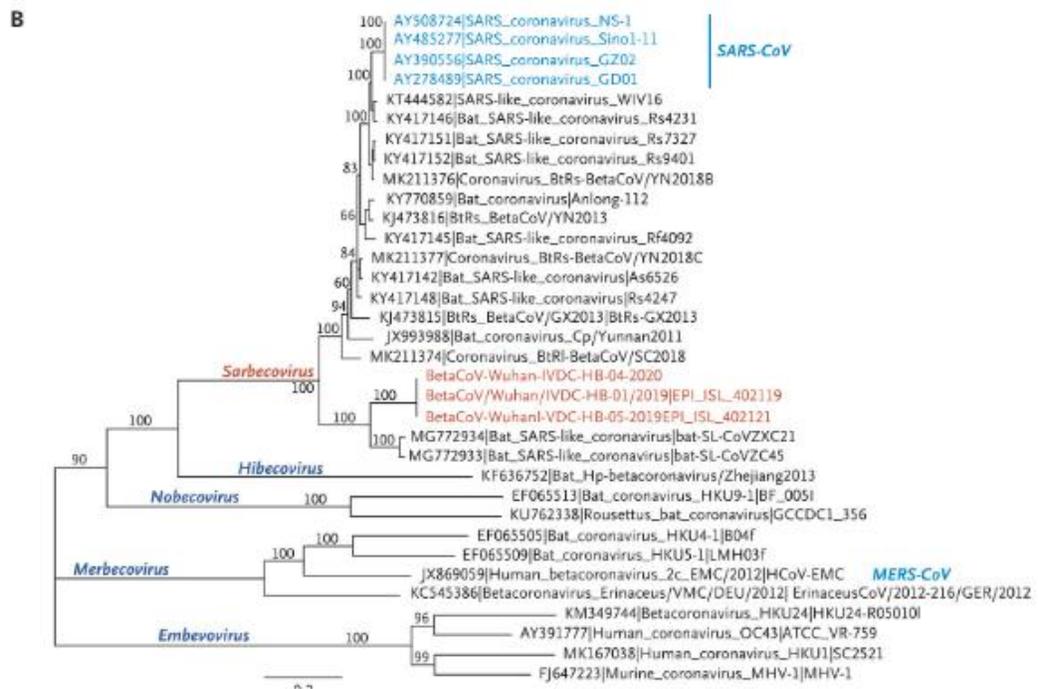


Fig. 4 Análisis filogenético de los genomas completos de SARS-CoV-2 y de los virus representativos del Betacoronavirus. *The Lancet - Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*

EPIDEMIOLOGIA

En China, el 87% de los casos confirmados tenían entre 30 y 79 años y el 3% tenían 80 años o más. Aproximadamente el 51% de los pacientes eran hombres.

- En Italia, la mediana de edad y prevalencia de comorbilidades fue mayor en comparación con China.
- En el Reino Unido, la mediana de edad de los pacientes fue de 73 años y los hombres representaron el 60% de los ingresos en un estudio prospectivo observacional de cohorte de más de 20,000 pacientes hospitalizados.

- En los EE. UU., Los pacientes mayores (edad ≥ 65 años) representaron el 31% de todos los casos, el 45% de las hospitalizaciones, el 53% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos y el 80% de las muertes, con la mayor incidencia de resultados graves en pacientes de edad avanzada ≥ 85 años

Eventos clave en la fase temprana de la pandemia de la enfermedad por SARS-CoV-2 y su expansión en diversas regiones del mundo.

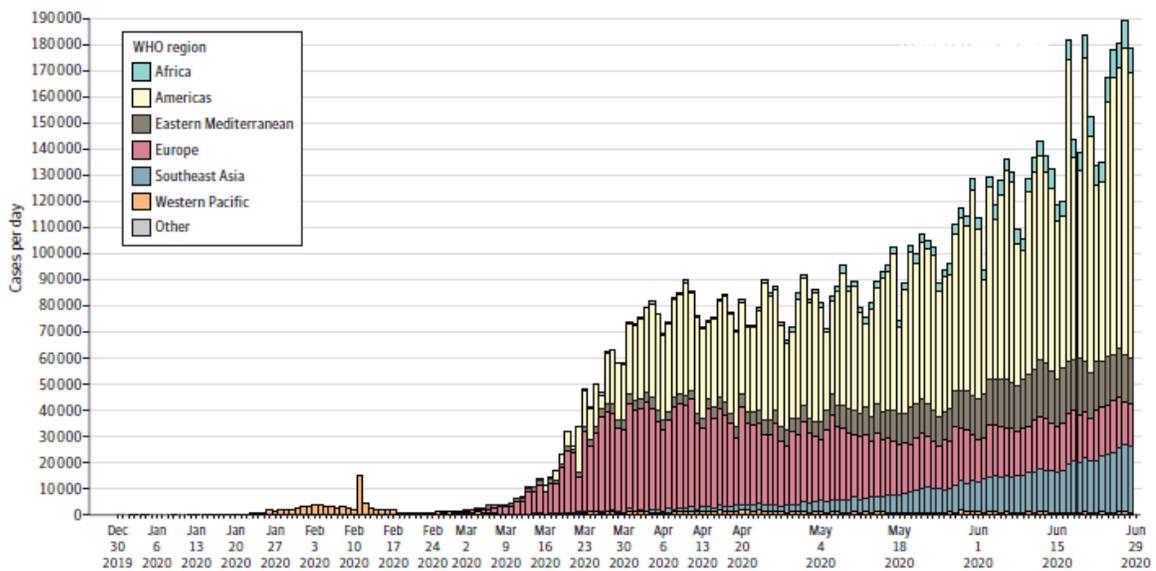


fig. 5 Basado en los reportes de la organización mundial de la salud. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020. Prescott 10.1001/jama.2020.12839 JAMA

FISIOPATOLOGIA

La comprensión de los mecanismos de COVID-19 es muy necesaria si queremos encontrar tratamientos que puedan ser beneficiosos.

La principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19 es la insuficiencia

respiratoria hipoxémica que con mayor frecuencia resulta en SDRA. Sin embargo, los mecanismos que llevan a los pacientes de infección al SDRA son desconocidos: ¿es daño alveolar difuso (DAD), daño endotelial o alguna combinación de ambos? Aunque puede parecer ridículo considerar estas dos entidades como separadas, ya que la interfaz alveolar-capilar es de tamaño submicrónico, ¿queremos saber si una de estas dos entidades está causando la lesión más que la otra? Se han publicado algunos informes patológicos interesantes que analizan la histopatología de COVID-19, y muchas más discusiones sobre las similitudes con otras neumonías virales (es decir, H1N1).

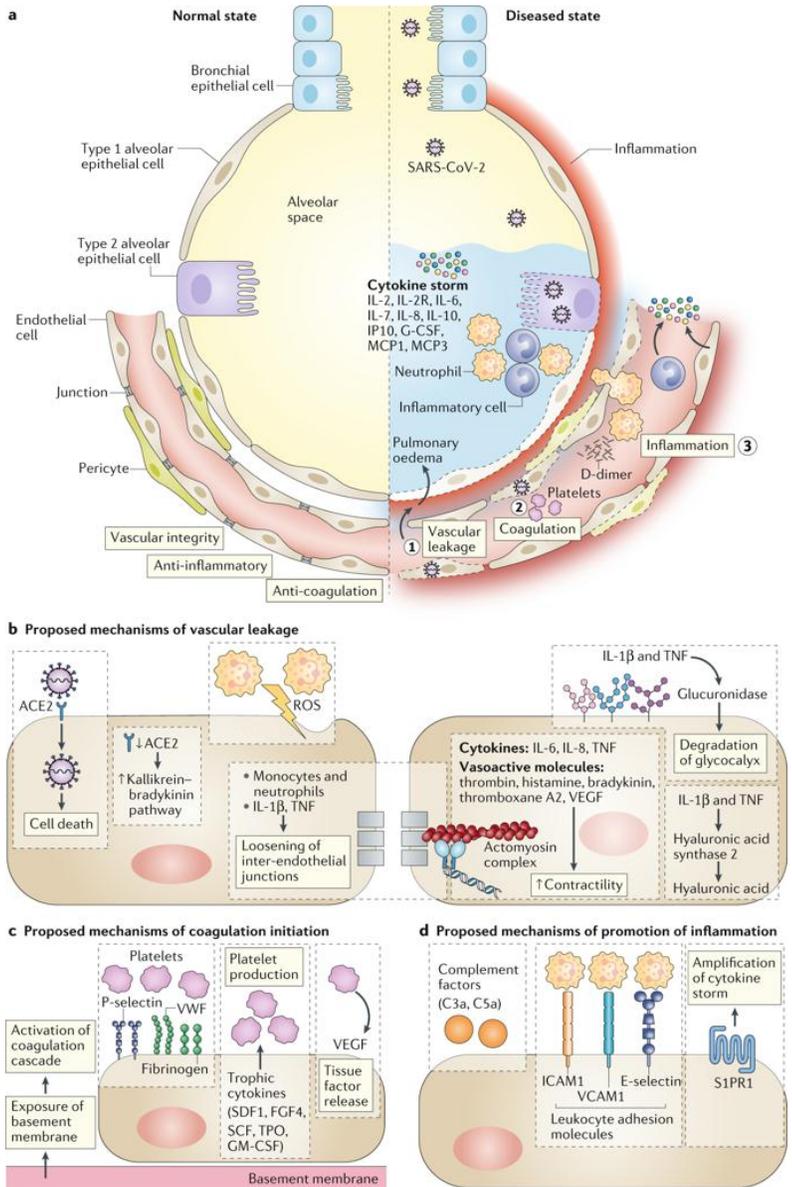


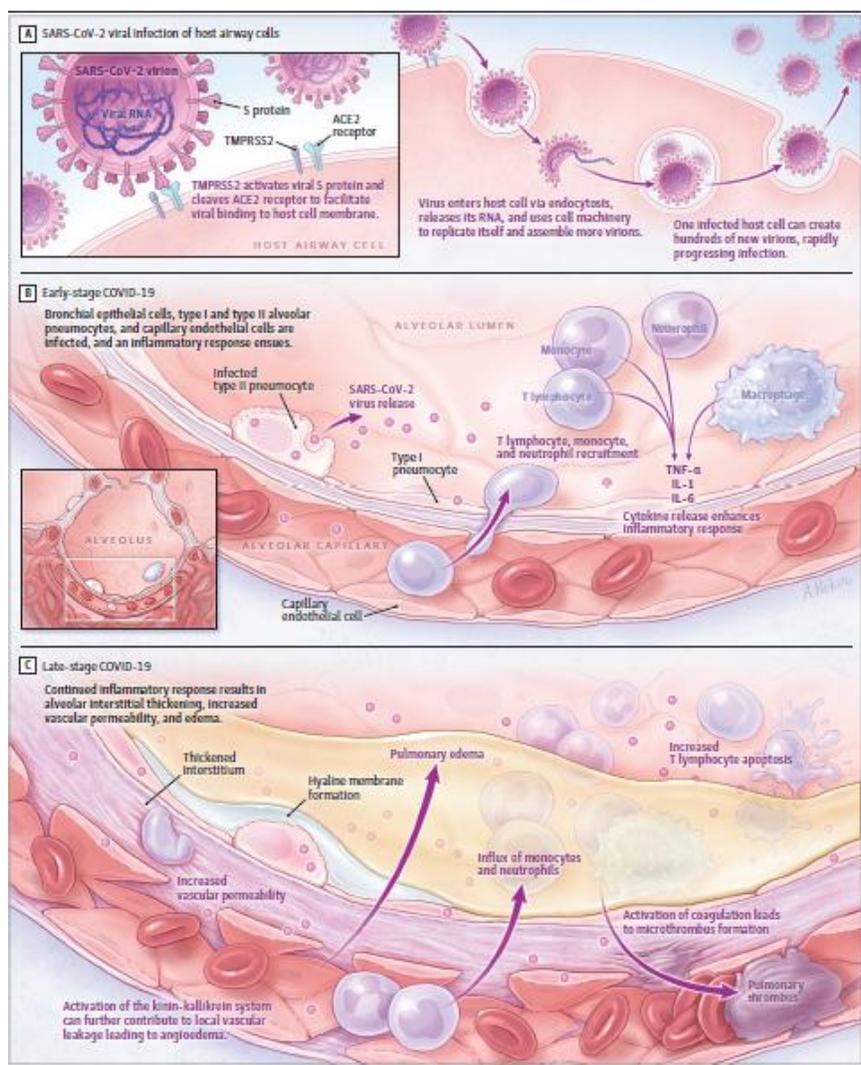
Fig.6 Daño endotelial por covid 19.

Hasta la fecha, las células endoteliales pulmonares se han pasado por alto en gran medida como un objetivo terapéutico en COVID-19, pero la evidencia emergente sugiere que estas células contribuyen al inicio y la propagación del SDRA al alterar la integridad de la barrera del vaso, promoviendo un estado procoagulativo, induciendo inflamación vascular (endotelitis) y mediando la infiltración celular inflamatoria. Por lo tanto, una mejor comprensión mecanicista de la vasculatura es de suma importancia.

Después de la fase inicial de infección viral, 30% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollan una enfermedad grave con daño pulmonar progresivo, en parte debido a una respuesta inflamatoria exagerada. Mecánicamente, las complicaciones pulmonares son el resultado de una ruptura de la barrera vascular, que conduce a edema tisular, endotelitis, activación de vías de coagulación con posible desarrollo de coagulación intravascular diseminada e infiltración celular inflamatoria desregulada.

Se presume que, similar al papel clave de las células endoteliales en el SDRA inducido por otras causas, las células endoteliales juegan un papel central en la patogénesis del SDRA y la falla multiorgánica en pacientes con COVID-19.

La fuga vascular y el edema pulmonar en pacientes con COVID-19 severo son causados por múltiples mecanismos, primero, el virus puede afectar directamente a las células endoteliales ya que se detectaron células endoteliales infectadas con el SARS-CoV-2 en varios órganos de pacientes fallecidos. Estas células exhibieron endotelitis generalizada caracterizada por disfunción de las células, lisis y muerte, en segundo lugar, para ingresar a las células, el SARS-CoV-2 se une al receptor enzima convertidora de angiotensina, lo que perjudica la actividad de ACE2. La actividad reducida de ACE2 activa indirectamente la vía de calicreína-bradiquinina, aumentando la permeabilidad vascular. En tercer lugar, los neutrófilos activados, producen mediadores histotóxicos que incluyen especies reactivas de oxígeno (ROS). Cuarto, las células inmunes, las citosinas inflamatorias y las moléculas vasoactivas conducen a una mayor contractilidad de las células endoteliales y al aflojamiento de las uniones interendoteliales. A su vez, esto separa las CE, lo que lleva a brechas interendoteliales.



Finalmente, las citosinas IL-1 β y TNF activan las glucuronidasas que degradan el glucocálix, pero también regulan al alza el ácido hialurónico sintasa 2, lo que aumenta la deposición de ácido hialurónico en la matriz extracelular y promueve la retención de líquidos.

Juntos, estos mecanismos conducen a una mayor permeabilidad vascular y fuga vascular.

Fig. 7 mecanismo de daño vascular por SARS COV2

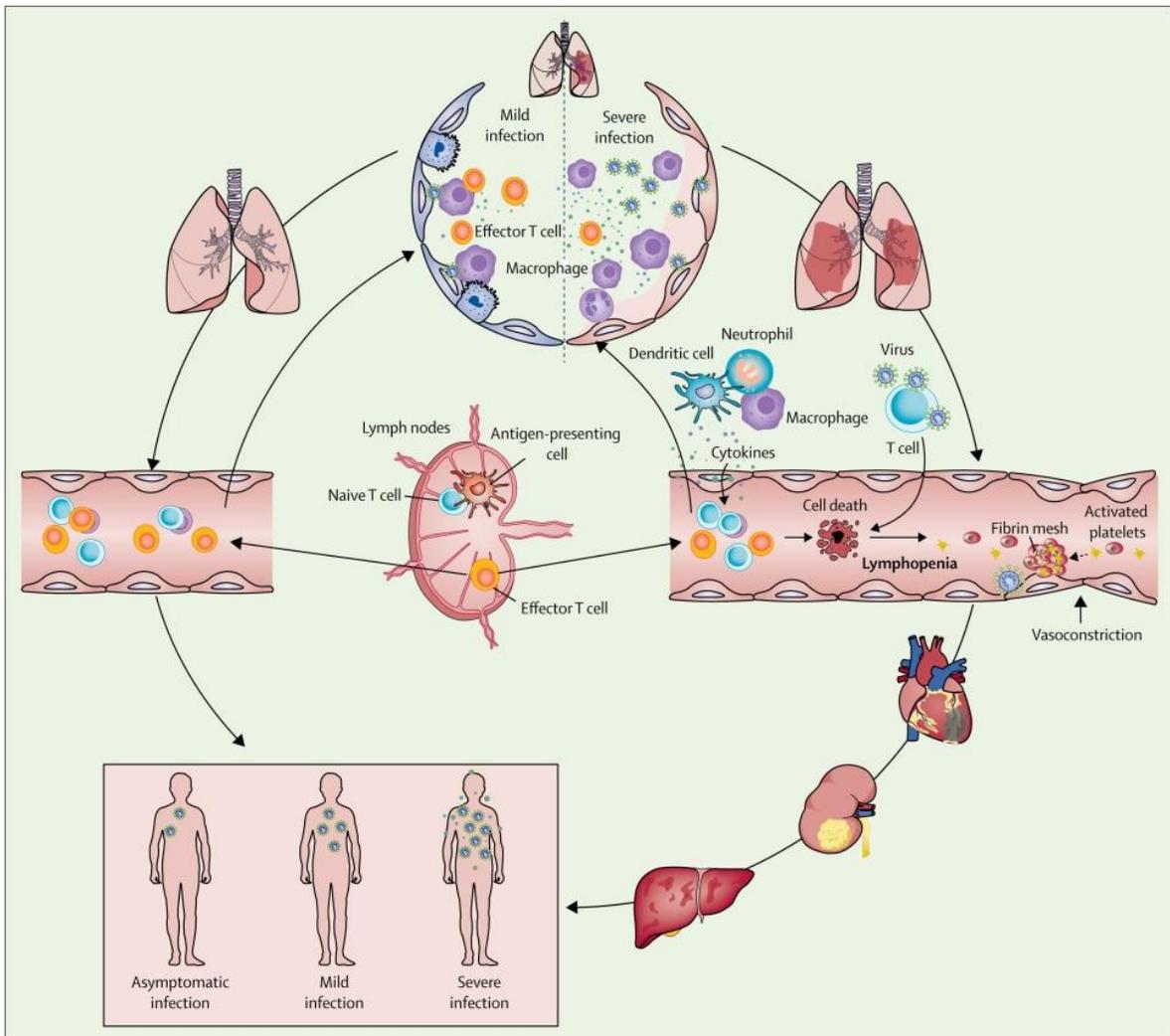


fig.8 Sobre la base de la evidencia emergente de pacientes con COVID-19, se ha postulado que las células endoteliales son contribuyentes esenciales para el inicio y la propagación de COVID-19 grave.

Una característica establecida de COVID-19 grave es la activación de vías de coagulación con posible desarrollo de coagulación intravascular diseminada. Esto también está relacionado con la activación y disfunción de las células endoteliales porque la interrupción de la integridad vascular y la muerte de las células endoteliales conduce a la exposición de la membrana basal trombogénica y da como resultado la activación de la cascada de coagulación. Además, las células endoteliales activadas por $IL-1\beta$ y TNF inician la coagulación expresando P-selectina, factor von Willebrand y fibrinógeno, a los que se unen

las plaquetas. A su vez, las células endoteliales liberan citocinas tróficas que aumentan aún más la producción de plaquetas.

Las plaquetas también liberan VEGF, que activa las CE para regular la expresión del factor tisular, el activador principal de la cascada de coagulación, que también se expresa por los pericitos activados.

En respuesta, el cuerpo monta contramedidas para disolver los coágulos de sangre ricos en fibrina, explicando por qué los altos niveles de productos de degradación de la fibrina (Dímero D) predicen un mal resultado del paciente. Como resultado de la coagulación intravascular diseminada y la obstrucción / congestión de los capilares pequeños por las células inflamatorias, así como la posible trombosis en los vasos más grandes, se desarrolla isquemia del tejido pulmonar, lo que desencadena la angiogénesis y la posible hiperplasia célula endotelial. Si bien este último puede agravar la isquemia, la angiogénesis puede ser un mecanismo de rescate para minimizar la isquemia.

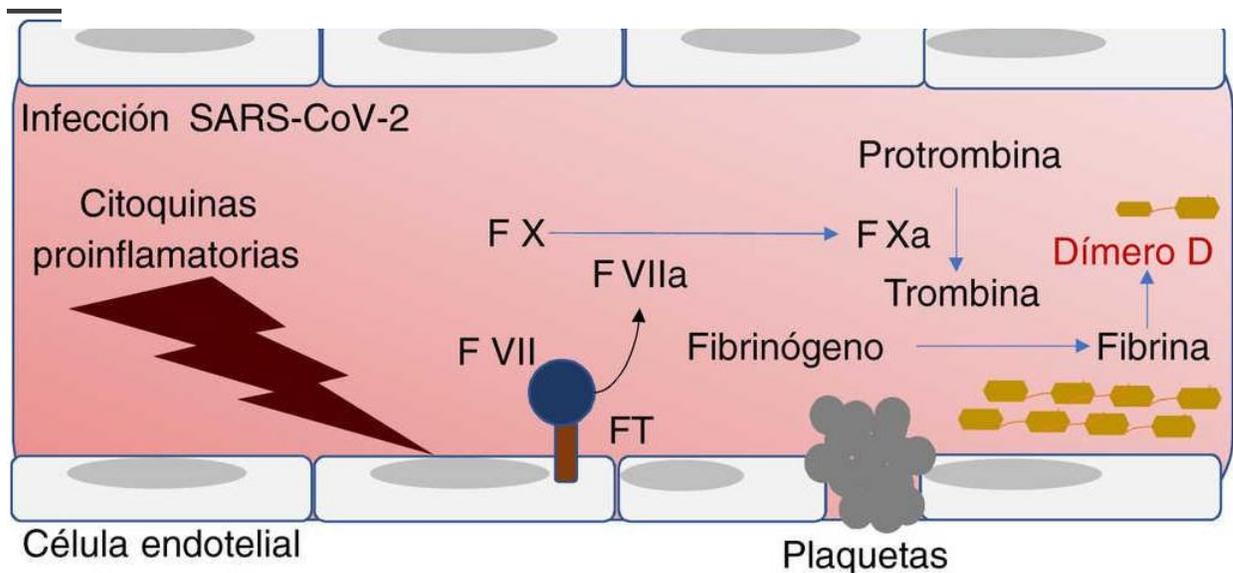


Fig. 9 Alteraciones endotelio por covid 19

Muchos pacientes con COVID-19 grave muestran signos de tormenta de citocinas. Los altos niveles de citocinas amplifican el proceso destructivo al conducir a una mayor disfunción de la célula endotelial, coagulación intravascular diseminada, inflamación y vasodilatación del lecho capilar pulmonar. Esto da como resultado disfunción alveolar, SDRA con insuficiencia respiratoria hipóxica y, en última instancia, insuficiencia multiorgánica y muerte. La disfunción y la activación de las células endoteliales

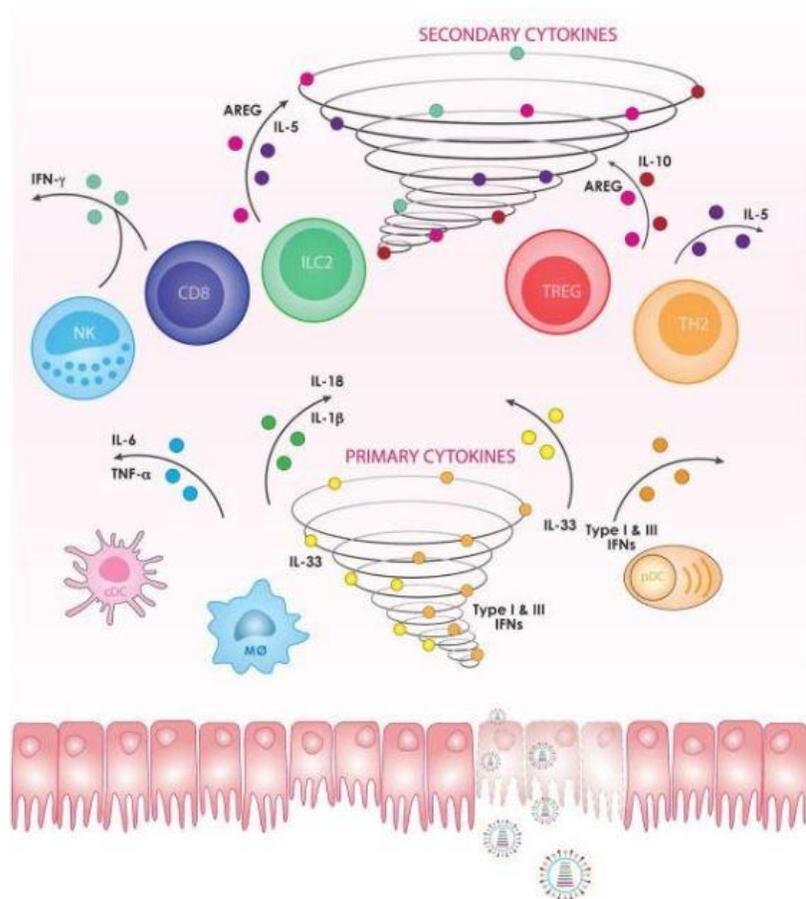
probablemente determinan conjuntamente esta respuesta inmune no controlada. Esto se debe a que las células endoteliales promueven la inflamación al expresar las moléculas de adhesión de leucocitos, facilitando así la acumulación y extravasación de leucocitos, incluidos los neutrófilos, que aumentan el daño tisular.

Otra observación objeto de investigación hasta el momento es la linfopenia excesiva en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 y si esto se relaciona con el reclutamiento de linfocitos fuera de la sangre por las células endoteliales de pulmón activados, tomar en cuenta además los factores de riesgo para COVID-19 (vejez, obesidad, hipertensión y diabetes mellitus) se caracterizan por una disfunción vascular preexistente con un metabolismo células endoteliales alterado.

Dado que una respuesta inmune efectiva contra las infecciones virales depende de la activación de las células T citotóxicas que pueden eliminar la infección al matar las células infectadas por virus, es

esencial aumentar el número y la función de las células T en pacientes con COVID-19 para una recuperación exitosa.

Un estudio reciente informó que el 82.1% de los casos de COVID-19 mostraron bajos recuentos de linfocitos circulantes. Sin embargo, los factores que podrían causar la reducción en el recuento y el estado



de activación de las células T en pacientes con COVID-19 permanecen en estudio.

Fig.10 descripción de tormenta de citocinas. Tomado de Guoa & Thomas 2017 New fronts emerge in the influenza cytokine storm

DETECCION

MANIFESTACIONES CLINICAS

El curso de la COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal, la forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras.

La probabilidad de que aproximadamente del 40% al 45% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 permanezcan asintomáticas sugiere que el virus podría tener un potencial mayor que el estimado previamente para propagarse en silencio y profundamente a través de las poblaciones humanas.

Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis. La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el segundo día, pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves.

Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos. Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la

enfermedad. Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal.

Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes. Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico, además del desarrollo de la temida tormenta de citoquinas y de la linfohistiohemofagocitosis en la parte final de la enfermedad.

Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina.

La mejor forma de comprender la presentación clínica de una enfermedad de presentaciones tan variables es a través de un estudio multicéntrico, en este caso tomaremos el primer multicéntrico que comparo las características clínicas de ocho países incluyendo china que fue el primer país con registro de la enfermedad, con el fin de determinar las características principales que presento el virus y su forma de presentación.

Hay algunos datos que vale la pena resaltar, por ejemplo, los pacientes en China tienen una mayor proporción de fiebre, tos y dificultad para respirar en comparación con los pacientes fuera de China. Sin embargo, encontramos los resultados opuestos para los síntomas gastrointestinales como la diarrea.

Los pacientes fuera de China tienen una proporción significativamente mayor de diarrea en comparación con los pacientes dentro de China. También observamos disparidad de género entre estos estudios, siendo la población masculina más susceptible que la femenina.

Además, el análisis sugiere que la tasa de mortalidad en China es relativamente más baja en comparación con la tasa de mortalidad en otros países. Estos hallazgos también sugieren

que los síntomas clínicos de COVID-19 no deben generalizarse a fiebre, dificultad para respirar y tos solamente, sino que otros síntomas como la diarrea también son prevalentes en pacientes con COVID-19.

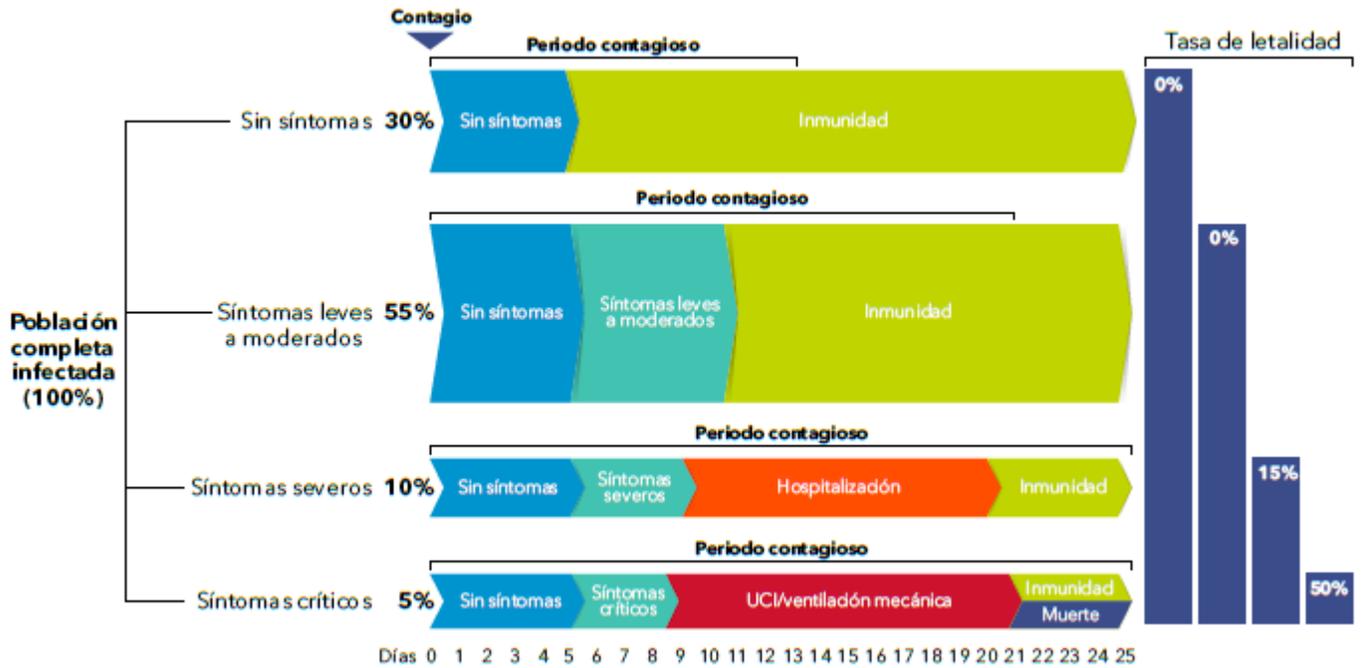


Fig. 11 Presentación de síntomas de covid 19 y tasa de mortalidad SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia 2020 Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya 10.36384/01232576.268 Medicina y Laboratorio.

| ID del estudio | Fiebre | Tos | Dificultad para respirar | Dolor de garganta | Diarrea | Dolor de cabeza por congestión nasal | Producción de esputo | Fatiga / Mialgia | Náuseas o vómitos | Otros síntomas | |
|--|-----------|-----------|--------------------------|-------------------|----------|--------------------------------------|----------------------|------------------|-------------------|----------------|-----------|
| (Huang et al., 2020) | 40 (98%) | 31 (76%) | 23 (56%) | -- | 1 (3) | -- | 3 (8%) | 11 (28%) | | 2 (6%) | |
| (Lif otros, 2020) | 281 (66%) | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 238 (66%) | |
| (Wang otros, 2020) | 136 (98%) | 82 (82%) | 21 (31%) | -- | 14 (10%) | 0 (0%) | 9 (7%) | 37 (27%) | 10 (10%) | 63 (39%) | |
| (Chen, 2020) | 82 (81%) | 81 (82%) | 31 (31%) | 5 (5%) | 2 (2%) | 5 (5%) | 8 (8%) | -- | 11 (11%) | 11 (11%) | |
| (Guo et al., 2020) | 376 (88%) | 746 (68%) | 206 (19%) | 163 (14%) | 43 (4%) | -- | 149 (14%) | 363 (34%) | 418 (38%) | 15% | 299 (27%) |
| (Kong et al., 2020) | 9 (32%) | 6 (18%) | -- | 9 (32%) | -- | -- | 3 (11%) | 6 (18%) | 4 (14%) | -- | 6 (18%) |
| (Wu otros, 2020) | 63 (78%) | 61 (64%) | 30 (38%) | -- | 0 (0%) | 6 (6%) | 13 (16%) | -- | 18 (23%) | -- | -- |
| (Young et al., 2020) | 13 (72%) | 16 (83%) | 2 (11%) | 11 (61%) | 3 (17%) | 6 (29%) | -- | -- | -- | -- | -- |
| (Nacional COVID-19 Vigilancia de la sala de incidencias, 2020) | 46 (66%) | 60 (71%) | -- | 36 (60%) | 18 (26%) | -- | 26 (36%) | -- | 13 (18%) | 4 (6%) | -- |
| (Lin et al., 2020) | 66 (48%) | 111 (82%) | 111 (82%) | 41 (30%) | 14 (10%) | 41 (30%) | -- | -- | 23 (17%) | -- | -- |
| (Su y Lal, 2020) | 6 (60%) | 6 (60%) | -- | -- | -- | -- | -- | 4 (40%) | 1 (10%) | -- | -- |
| (Livingston y Bucher, 2020) | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| (Arentz et al., 2020) | 11 (62%) | 10 (48%) | 16 (76%) | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

fig. 12 Revisión sistemática de presentación de síntomas de covid. Comparison of Epidemiological Variations in COVID-19. Patients Inside and Outside of China – A Meta-Analysis Ali Ahmed2*, Areeba Ali1, Sana Hasan3

DIAGNOSTICO

El conocimiento de las pruebas de diagnóstico para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) todavía está evolucionando, y una comprensión clara de la naturaleza de las pruebas, en este punto se describe cómo interpretar 2 tipos de pruebas de diagnóstico que se usan comúnmente para las infecciones por SARS-CoV-2: transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas IgM e IgG (ELISA), y cómo los resultados pueden variar con el tiempo.

Hasta ahora, la prueba más confiable y de uso más común para el diagnóstico de COVID-19 ha sido la prueba de RT-PCR realizada con hisopos nasofaríngeos u otras muestras del tracto respiratorio superior, incluida la torunda de la garganta o, más recientemente, la saliva. Diferentes fabricantes utilizan una variedad de dianas de genes de ARN, y la mayoría de las pruebas apuntan a 1 o más de la envoltura, nucleocápside (N), espiga (S), ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp).

En la mayoría de los individuos con infección sintomática por COVID-19, el ARN viral en el hisopado nasofaríngeo medido por el ciclo (Ct) se vuelve detectable desde el día 1 de los síntomas y alcanza su punto máximo dentro de la primera semana de inicio de los síntomas. El Ct es el número de ciclos de replicación necesarios para producir una señal fluorescente, con valores de Ct más bajos que representan mayores cargas de ARN viral. Un valor de Ct inferior a 40 se informa clínicamente como PCR positivo. Esta positividad comienza a disminuir en la semana 3 y posteriormente se vuelve indetectable. Sin embargo, los valores de Ct obtenidos en pacientes hospitalizados gravemente enfermos son más bajos que los valores de Ct de los casos leves, y la positividad de la PCR puede persistir más de 3 semanas después del inicio de la enfermedad, cuando la mayoría de los casos leves arrojarán un resultado negativo. Sin embargo, un resultado de PCR "positivo" refleja solo la detección de ARN viral y no indica necesariamente la presencia de virus viable.

En algunos casos, el ARN viral se detectó por RT-PCR incluso después de la semana 6 después de la primera prueba positiva. Algunos casos también han sido con 24 horas de diferencia. No está claro si se trata de un error de prueba, reinfección o reactivación. En un estudio de 9 pacientes, los intentos de aislar el virus en cultivo no tuvieron éxito más allá del día 8 del inicio de la enfermedad, lo que se correlaciona con la disminución de la infectividad más allá de la primera semana.

En un estudio de 205 pacientes con infección confirmada por COVID-19, la positividad de RT-PCR fue más alta en muestras de lavado bronco alveolar (93%), seguida de esputo (72%), torunda nasal (63%) y torunda faríngea (32%) Los resultados falsos negativos se produjeron principalmente debido al momento inadecuado de la recolección de muestras en relación con el inicio de la enfermedad y la deficiencia en la técnica de muestreo, especialmente de los hisopos nasofaríngeos. La especificidad de la mayoría de las pruebas de RT-PCR es del 100% porque el diseño del cebador es específico de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2.

Sin embargo, también existe la posibilidad de falsos negativos, se menciona que durante los 4 días de infección antes del tiempo típico de aparición de síntomas (día 5), la probabilidad de un resultado falso negativo en una persona infectada disminuye del 100% (IC del 95%, 100% al 100%) en el día 1 al 67 % (IC, 27% a 94%) el día 4. El día del inicio de los síntomas, la tasa media de falsos negativos fue del 38% (IC, 18% a 65%). Esto disminuyó a 20% en el día 8 (3 días después del inicio de los síntomas) y luego comenzó a aumentar nuevamente, de 21% en el día 9 a 66% en el día 21.

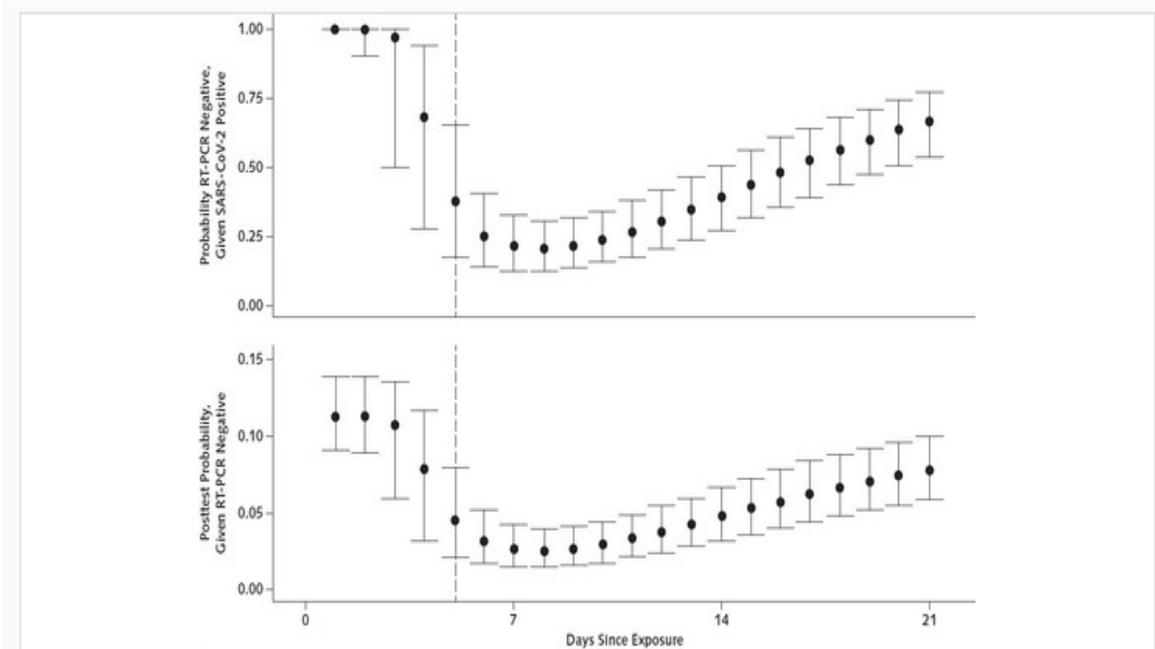


Figura 2. Probabilidad de tener un resultado negativo de la prueba de RT-PCR dada la infección por SARS-CoV-2 (arriba) y de estar infectado con SARS-CoV-2 después de un resultado negativo de la prueba de RT-PCR (abajo), por días desde la exposición.

Fig.13 probabilidad de resultado negativo en prueba PT-PCR por SARS COV2

generalmente con un hisopo nasofaríngeo, puede ser inexacto de dos maneras. Un resultado falso positivo etiqueta erróneamente a una persona infectada, con consecuencias que incluyen cuarentena innecesaria y rastreo de contactos. Los resultados falsos negativos son más consecuentes, porque las personas infectadas, que pueden ser sintomáticas, pueden no estar aisladas y pueden infectar a otras.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA EL SARS-COV-2

La infección por COVID-19 también se puede detectar indirectamente midiendo la respuesta inmune del huésped a la infección por SARSCoV-2. El diagnóstico serológico es especialmente importante para pacientes con enfermedad leve a moderada que pueden presentarse tarde, más allá de las primeras 2 semanas de inicio de la enfermedad. El diagnóstico serológico también se está convirtiendo en una herramienta importante para comprender el alcance de COVID-19 en la comunidad e identificar a las personas inmunes y potencialmente "protegidas" contra la infección. El marcador serológico más sensible y más temprano son los anticuerpos totales, cuyos niveles comienzan a aumentar a partir de la segunda y tercera semana del comienzo de los síntomas.

Por ejemplo, la seroconversión de IgM e IgG se produjo en todos los pacientes entre la tercera y cuarta semana del inicio de la enfermedad clínica, a partir de entonces, la IgM comienza a disminuir y alcanza niveles más bajos en la semana 5 y casi desaparece en la semana 7, mientras que la IgG persiste más de 7 semanas. En un estudio de 140 pacientes, la sensibilidad combinada de PCR y ELISA de IgM dirigida al antígeno de nucleocápside (NC) fue del 98,6% vs 51.9% con una sola prueba de PCR. Durante los primeros 5.5 días, la PCR cuantitativa tuvo una tasa de positividad más alta que la IgM, mientras que IgM ELISA tuvo una tasa de positividad más alta después del día 5.5 de la enfermedad.

Las pruebas de anticuerpos IgM e IgG basadas en ELISA tienen una especificidad superior al 95% para el diagnóstico de COVID-19. Las pruebas de muestras de suero emparejadas con la PCR inicial y las 2 semanas posteriores pueden aumentar aún más la precisión del diagnóstico. Típicamente, la mayoría de los anticuerpos se producen contra la proteína más abundante del virus, que es el NC. Por lo tanto, las pruebas que detectan anticuerpos contra NC serían las más sensibles. Sin embargo, el dominio de unión al receptor de la proteína S

(RBD-S) es la proteína de unión del huésped, y los anticuerpos contra RBD-S serían más específicos y se espera que sean neutralizantes o neutralizadores. Por lo tanto, el uso de uno o ambos antígenos para detectar IgG e IgM daría como resultado una alta sensibilidad. Sin embargo, los anticuerpos pueden tener reactividad cruzada con el SARS-CoV y posiblemente con otros coronavirus.

Las pruebas rápidas en el punto de atención para la detección de anticuerpos se han desarrollado y comercializado ampliamente y son de calidad variable. Muchos fabricantes no revelan la naturaleza de los antígenos utilizados. Estas pruebas son de naturaleza puramente cualitativa y solo pueden indicar la presencia o ausencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. La presencia de anticuerpos neutralizantes solo puede confirmarse mediante una prueba de neutralización de reducción de placa. Sin embargo, se ha demostrado que los títulos altos de anticuerpos IgG detectados por ELISA se correlacionan positivamente con los anticuerpos neutralizantes. La persistencia a largo plazo y la duración de la protección conferida por los anticuerpos neutralizantes sigue siendo desconocida.

Figure. Estimated Variation Over Time in Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2 Infection Relative to Symptom Onset

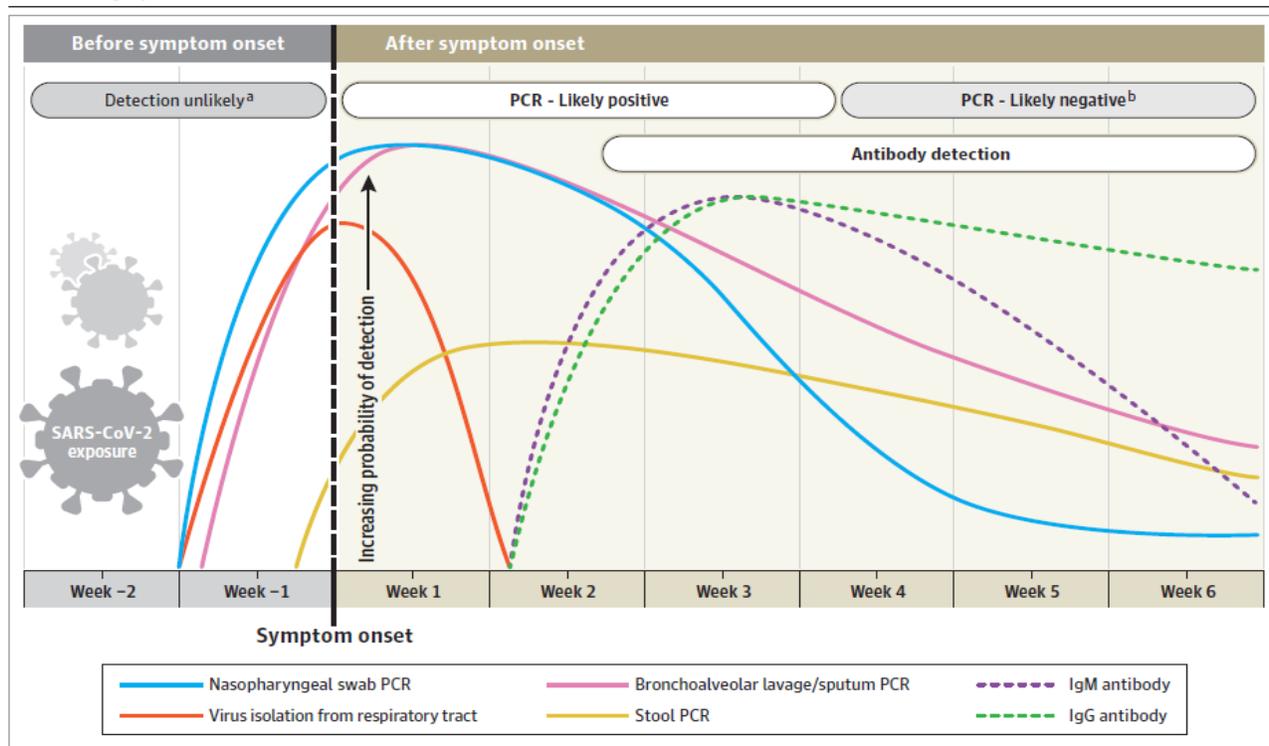


Fig. 15 Test de detección de SARS COV2 en relación con tiempo de los síntomas.

Debido a que en muchas instancias es difícil determinar en qué fase se encuentra el paciente, la combinación de ambas pruebas mejoraría la probabilidad de un diagnóstico eficaz y oportuno de la infección. En un estudio realizado por Guo y colaboradores se encontró no solo que la eficiencia diagnóstica de la detección de IgM por ELISA era mayor después del día 5 a 6 del inicio de los síntomas, en comparación con la de la rRT-PCR (51,9%), sino que, al combinarse el uso de ambas pruebas, se aumentaba la capacidad diagnóstica a 98,6%.

Las pruebas de diagnóstico ayudarán a abrir el país de manera segura, pero solo si las pruebas son altamente sensibles y validadas en condiciones realistas contra un estándar de referencia clínicamente significativo, esto implica que la FDA debe asegurarse de que los fabricantes brinden detalles de la sensibilidad y especificidad clínica de las pruebas en el momento de la autorización de comercialización; las pruebas sin dicha información tendrán menos relevancia para el cuidado del paciente.

Es fundamental medir la sensibilidad de la prueba en personas asintomáticas, es una prioridad urgente. También será importante desarrollar métodos (por ejemplo, reglas de predicción) para estimar la probabilidad de infección previa a la prueba (para personas asintomáticas y sintomáticas) para permitir el cálculo de las probabilidades posteriores a la prueba después de resultados positivos o negativos.

Tabla 3. Posible interpretación de los resultados de la rRT-PCR y las pruebas serológicas determinadas de forma paralela

| Resultados de las pruebas | | | Interpretación clínica |
|---------------------------|-----|-----|---|
| rRT-PCR | IgM | IgG | |
| + | - | - | El paciente puede estar en la etapa temprana de la infección |
| + | + | - | El paciente puede estar en una etapa intermedia de la infección |
| + | + | + | El paciente está en la etapa tardía, pero aún activa de la infección |
| + | - | + | El paciente puede estar en la etapa tardía o recurrente de la infección |
| - | + | - | El paciente puede estar en la etapa intermedia de la infección y el resultado de la rRT-PCR puede ser falso negativo |
| - | - | + | El paciente puede tener una infección resuelta o antigua |
| - | + | + | El paciente puede estar en la etapa de recuperación de la infección o el resultado de la rRT-PCR puede ser falso negativo |

rRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real

Fig. 16 interpretación de resultados de RT-PCR y pruebas serológicas determinadas en forma paralela.

Los resultados negativos incluso en una prueba altamente sensible no pueden descartar la infección si la probabilidad previa a la prueba es alta, por lo que los médicos no deben confiar en resultados negativos inesperados (es decir, asumir que un resultado negativo es un "negativo" en una persona con síntomas típicos y exposición conocida). Es posible que realizar varias pruebas simultáneas o repetidas pueda superar la sensibilidad limitada de una prueba individual; sin embargo, tales estrategias necesitan validación.

ARN DEL SARS-COV-2 EN LAS HECES DE PACIENTES CON COVID-19

Se está estudiando actualmente la posibilidad de medir ARN en heces para pacientes que hayan sufrido la infección por SARS COV2, esto se debe a que la ruta de transmisión no es entendible completamente, uno de los primeros estudios que se realizaron bajo esta premisa consistió en que se recogieron muestras de hisopo faríngeo, heces y orina y se analizaron para determinar el ARN del SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real, se incluyeron un total de 42 pacientes confirmados por laboratorio, 8 (19.05%) de los cuales tenían síntomas gastrointestinales, un total de 28 (66,67%) pacientes dieron positivo para el ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces, y esto no se asoció con la presencia de síntomas gastrointestinales y la gravedad de la enfermedad, entre ellos, 18 (64.29%) pacientes continuaron siendo positivos para el ARN viral en las heces después de que los hisopos faríngeos se volvieron negativos.

La duración de la eliminación viral de las heces después de la conversión negativa en hisopos faríngeos fue de 7 (6-10) días, independientemente de la gravedad de COVID-19. La demografía, las características clínicas, los resultados de laboratorio y radiológicos no fueron diferentes entre los pacientes que dieron positivo y negativo para el ARN del SARS-CoV-2 en las heces. El ARN viral no fue detectable en muestras de orina de 10 pacientes.

Lo cual abre la posibilidad de estudiar otras rutas de transmisión las cuales al momento aún se encuentran en estudios, lastimosamente no existen por el momento evidencia que apoye la posibilidad de contagio mediante contacto con secreciones, como líquido vaginal, semen u orina, se está estudiando la posibilidad de transmisión vertical sin datos concretos al momento de la realización de esta investigación

DIAGNOSTICOS POR IMÁGENES

Otro de los pilares fundamentales para el diagnóstico de la infección por SARS COV2 son los hallazgos radiológicos, dentro de estos están descritos hallazgos típicos dentro de radiografías de tórax y tomografías computarizadas, realizaremos una pequeña descripción de los hallazgos más característicos dentro de cada uno de estos estudios de imagen.

La asociación europea de radiología realizó una de las primeras descripciones en cuanto hallazgos de rayos x basándose en el tiempo de la presentación de la enfermedad, se evaluó retrospectivamente la radiografía de tórax de 240 pacientes sintomáticos (70% hombres, edad media 65 ± 16 años), con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. Los pacientes se agruparon en cuatro grupos según el número de días entre el inicio de los síntomas y la radiografía: grupo A (0-2 días), 49 pacientes; grupo B (3-5), 75 pacientes; grupo C (6-9), 85 pacientes; y grupo D (> 9), 31 pacientes.

Los puntos clave que se encontraron en este estudio fueron que los cambios pulmonares predominantes fueron vidrio deslustrado y alteración reticular, mientras que la consolidación fue menos frecuente. Y el patrón de distribución típico era bilateral, periférico o periférico y central e involucraba predominantemente los campos inferior y medio, además la radiografía de tórax mostró anomalías pulmonares en el 75% de los pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, el rango varió de 63.3 a 83.9%, respectivamente, en 0-2 días y > 9 días desde el inicio de los síntomas.

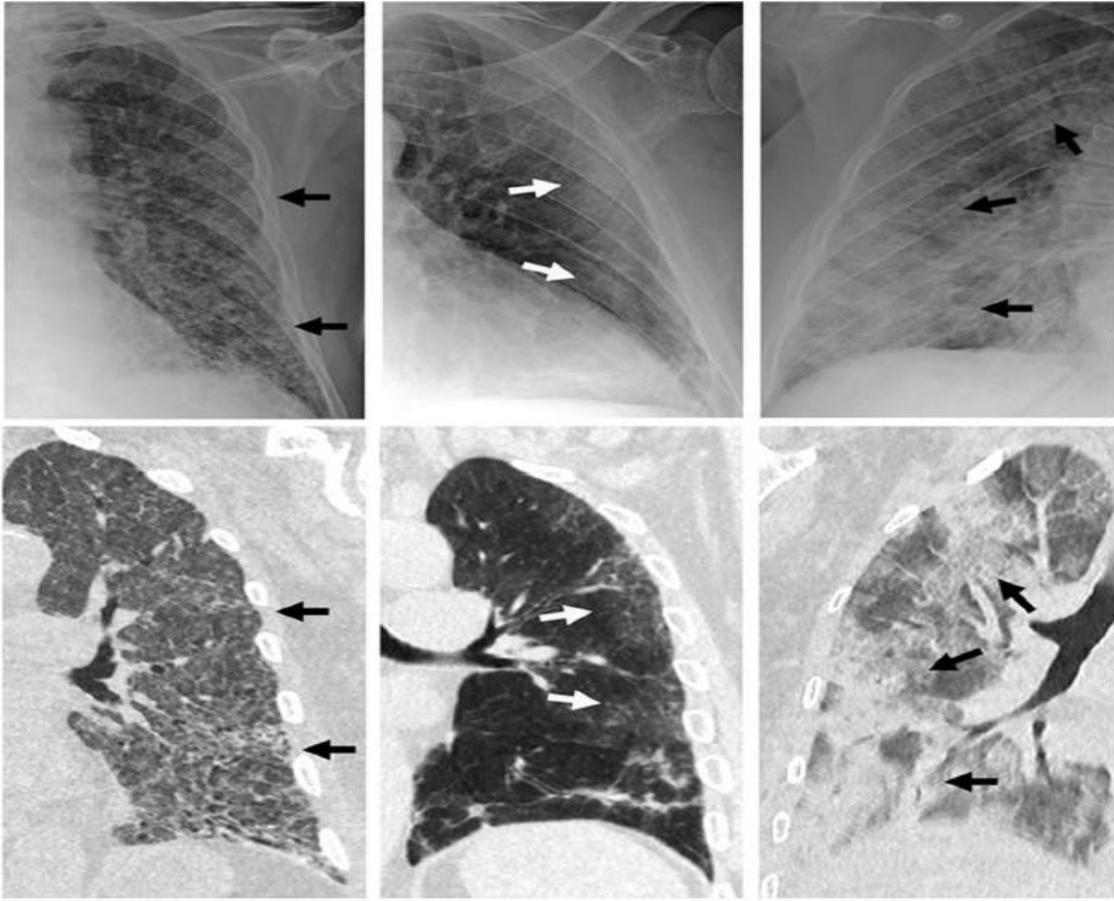


fig. 17 Las tres alteraciones principales en la radiografía de tórax (línea superior) y los hallazgos correspondientes en la TAC de tórax (línea inferior). Izquierda: alteración reticular difusa (flechas). La TAC correspondiente muestra un aumento difuso de la atenuación pulmonar y un engrosamiento septal interlobular (flechas). Centro: opacidades periféricas de vidrio esmerilado (flechas). Derecha: consolidaciones extensas (flechas). La TAC correspondiente muestra alteraciones consolidantes predominantes (flechas)

Varias publicaciones recientes han descrito las características de imágenes de CT de COVID-19, la evolución de estas características a lo largo del tiempo y el desempeño de los radiólogos para distinguir COVID-19 de otras infecciones virales. Estos estudios han demostrado que COVID-19 a menudo produce un patrón de TAC que se asemeja a la neumonía organizada, en particular opacidades de vidrio esmerilado periférico y vidrio esmerilado con patrón nodular o similar a masa que a menudo son bilaterales y multilobares. Sin embargo, también se han informado hallazgos de imágenes adicionales que incluyen opacidades lineales, curvilíneas o peri lobular, consolidación y vidrio deslustrado difuso, que pueden imitar varios procesos de enfermedades, incluidas otras infecciones, exposiciones por inhalación y toxicidades de medicamentos.

| Pros y contras de los informes estandarizados para hallazgos de TC de tórax relacionados con COVID-19 | |
|--|--|
| Pro | Contras |
| <ul style="list-style-type: none"> • Los médicos pueden sospechar de COVID19 en presentaciones atípicas • La RT-PCR inicial puede ser negativa, y las características típicas pueden alentar la repetición de pruebas confirmatorias • El lenguaje de informes estandarizado puede mejorar la calidad y la claridad de los informes al garantizar una terminología coherente • Los datos de informes se pueden utilizar para futuras enseñanzas, investigaciones, mejoras en la calidad clínica y vías de gestión futuras. | <ul style="list-style-type: none"> • Se desconoce la verdadera sensibilidad y especificidad del TAC torácico. Incluso los pacientes con un TAC torácico normal o solo características atípicas pueden tener COVID19 • Los médicos pueden sentir que tener "COVID-19" en un informe los enajena y limita sus opciones para el manejo del paciente • Los pacientes pueden estar preocupados por tener terminología como "COVID-19" o "coronavirus" en sus informes y registros médicos. |

| CLASIFICACION DE CORADS | |
|--------------------------------|--|
| CO-RADS 1 | TAC NORMAL O ANORMALIDADES NO INFECCIOSAS |
| CO-RADS 2 | TAC CONSISTENTE CON OTRAS ANORMALIDADES MAS QUE CON COVID |
| CO-RADS 3 | ANORMALIDADES NO ESPECIFICAS PARA COVID 19 |
| CO-RADS 4 | ANORMALIDADES SOSPECHOSA DE COVID 19 |
| CO-RADS 5 | ANORMALIDADES TIPICAS DE COVID 19 |
| CO-RADS 6 | PCR POSITIVO Y TAC CON ANORMALIDADES TIPICAS |

Los hallazgos radiográficos en el tórax pueden tomar el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares en uno o ambos campos pulmonares, y menos frecuentemente, infiltrado intersticial. En la tomografía es aún más común encontrar imágenes en vidrio esmerilado, infiltrados, engrosamiento de los septos y consolidaciones.

CONTROL

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

No hay evidencia actual de ensayos controlados aleatorios y multicéntrico para recomendar un tratamiento específico contra el SARS-CoV-2 para pacientes con una infección sospechada o confirmada de COVID-19, hasta la fecha hay poca evidencia que respalde la mayoría de tratamientos, en recomendaciones de la organización mundial de la salud muchos de estos tratamiento, deberían aplicarse en pacientes solo en unidades donde se realizan ensayos clínicos y además con previa autorización de los pacientes, describiremos a continuación la mayoría de fármacos y tratamiento que se están utilizando en la actualidad.

AGENTES ANTIVIRALES

El lopinavir (LPV) inhibe la actividad proteasa del coronavirus in vitro y en estudios con animales. Un estudio de cohorte retrospectivo, emparejado incluyendo 1052 pacientes con SARS mostraron que LPV / ritonavir como tratamiento inicial se asoció con una tasa de mortalidad reducida (2.3% vs. 11.0%).

El inhibidor de la proteasa LPV es un tratamiento efectivo basado en la experiencia acumulada de los brotes de SARS y MERS, lo que indica que es una opción de tratamiento potencial para COVID-19.

Uno de los efectos adversos que inicialmente fueron descritos del tratamiento con lopinavir / ritonavir fue la bradicardia, una de las hipótesis es que el daño inflamatorio asociado con COVID-19 aumenta la absorción intestinal de RTV / LPV en pacientes de edad avanzada y aumenta el riesgo de bradicardia. El cambio en las dosis de RTV / LPV administradas y la disminución de la inflamación durante la hospitalización podrían explicar la regresión de la bradicardia. Sin embargo, la bradicardia podría ser un signo de deterioro cardiológico o neurológico grave, ya que está asociada con linfopenia que parece reflejar la gravedad de la infección por COVID-19.

La ribavirina, un análogo de guanosina, es un compuesto antiviral utilizado para tratar varias infecciones virales, incluido el virus sincitial respiratorio, el virus de la hepatitis C y algunas fiebres hemorrágicas virales. Se obtuvieron resultados prometedores con ribavirina en un modelo de macaco de res MERS-CoV. Además, el modelo de ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 está dirigido por la ribavirina después del análisis de secuencia, el modelado y el acoplamiento para construir el modelo. Esta característica aumenta su potencial como antiviral contra el SARS-CoV-2.

TRIPLE COMBINACIÓN DE INTERFERÓN BETA-1B, LOPINAVIR-RITONAVIR, Y RIBAVIRINA

El ensayo que mostro esta combinación de tratamiento antivirales fue multicéntrico, prospectivo, abierto, aleatorizado, en adultos con COVID-19, que ingresaron en seis hospitales en Hong Kong. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una combinación de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg cada 12 h, 14 días, ribavirina 400 mg cada 12 h, y tres dosis de 8 millones de unidades internacionales de interferón beta-1b en días alternos (grupo de combinación) o hasta 14 días de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg cada 12 h (grupo control). El punto final primario fue el tiempo para proporcionar un hisopo nasofaríngeo negativo COVID 19 por RT-PCR, los halagos encontrados muestran que la terapia antiviral triple temprana fue segura y superior al lopinavir ritonavir solo para aliviar los síntomas y acortar la duración de la eliminación del virus y la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 leve a moderado. Se justifica el estudio clínico futuro de una doble terapia antiviral con interferón beta-1b como columna vertebral, pero es algo que aún está en proceso.

FAVIPIRAVIR

El trifosfato de favipiravir es un análogo nucleósido de purina, que actúa como un inhibidor competitivo de la ARN polimerasa dependiente de ARN. Tiene actividad contra la influenza A y B, incluida la actividad contra los virus de la influenza resistentes al oseltamivir y zanamivir, varios agentes de fiebre hemorrágica viral y últimamente contra SARS-CoV-2 in vitro.

La experiencia clínica temprana con favipiravir para COVID-19 es prometedora. Un ensayo abierto no aleatorio de 80 pacientes con COVID-19 en China identificó una reducción significativa en el tiempo de eliminación viral de SARS-CoV-2 en pacientes tratados con favipiravir en comparación con los controles históricos tratados con lopinavir / ritonavir, los pacientes con COVID-19 leve o moderado se inscribieron dentro de los 7 días posteriores al inicio de la enfermedad; aquellos ≥ 75 años de edad, con enfermedad grave o crítica, enfermedad hepática crónica o enfermedad renal en etapa terminal fueron excluidos, además, para el día 14, el 91.4% de los pacientes en el grupo de favipiravir tuvieron mejoría radiográfica versus el 62.2% en el grupo de lopinavir / ritonavir; hubo una tasa significativamente menor de eventos adversos en pacientes que recibieron favipiravir (11.4% versus 55.6%; $P < 0.01$). Dada la actividad in vitro demostrada de favipiravir contra el SARS-CoV-2 y las señales de beneficio en la experiencia clínica temprana para COVID-19, se necesitan urgentemente estudios adicionales.

REMDESIVIR

Remdesivir es un profármaco de un análogo de nucleósido que se metaboliza intracelularmente a un análogo de trifosfato de adenosina que inhibe las ARN polimerasas virales. Remdesivir tiene una actividad de amplio espectro contra miembros de varias familias de virus, incluidos filovirus (p. Ej., Ébola) y coronavirus (p. Ej., SARS-CoV y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente [MERSCoV]) y ha demostrado eficacia profiláctica y terapéutica en modelos no clínicos de estos coronavirus. Las pruebas in vitro también han demostrado que remdesivir tiene actividad contra el SARS-CoV-2. Remdesivir parece tener un perfil de seguridad clínica favorable.

En los casos aprobados, el tratamiento planificado fue un ciclo de remdesivir de 10 días, que consistía en una dosis de carga de 200 mg por vía intravenosa el día 1, más 100 mg diarios durante los siguientes 9 días. La terapia de apoyo debía proporcionarse a discreción de los médicos. El seguimiento debía continuar al menos 28 días después del comienzo del tratamiento con remdesivir o hasta el alta o la muerte.

Desafortunadamente, no se recopiló datos de carga viral para confirmar los efectos antivirales de remdesivir o cualquier asociación entre la carga viral inicial y la supresión viral, si la hubiera, y la respuesta clínica. Además, la duración de la terapia con remdesivir no fue completamente uniforme en este estudio, en gran parte porque la mejoría clínica

permitió el alta hospitalaria. La eficacia de una duración más corta de la terapia (por ejemplo, 5 días, en comparación con 10 días), que permitiría el tratamiento de más pacientes durante la pandemia, se está evaluando en ensayos aleatorios en curso de esta terapia

COLORQUINA E HIDROXICOLORQUINA

Se sabe que la cloroquina bloquea la infección del virus al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus / célula, así como al interferir con la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV2. Los primeros resultados obtenidos de estudios en China hacían referencia a más de 100 pacientes, los cuales mostraron la eficacia aparente de la cloroquina en términos de reducción de la exacerbación de la neumonía, duración de los síntomas y retraso del aclaramiento viral, todo en ausencia de efectos secundarios graves.

La cloroquina se incluyó en las recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la neumonía por COVID-19, la dosis óptima de cloroquina para el SARS-CoV-2 deberá evaluarse en ensayos futuros. La hidroxiclolorquina es un análogo de la cloroquina por el cual hay menos preocupaciones sobre las interacciones farmacológicas. En el brote anterior de SARS, se informó que la hidroxiclolorquina tenía anti actividad de SARS-CoV in vitro. Se ha informado que las citocinas IL-6 e IL-10 aumentan en respuesta a la infección por SARS-CoV-2. Esto puede progresar a una tormenta de citoquinas, seguida de falla multiorgánica y muerte. Tanto la cloroquina como la hidroxiclolorquina tienen efectos inmunomoduladores y pueden suprimir la respuesta inmune.

El caso de los antimaláricos y su papel en el tratamiento de COVID-19 es uno particular, como pocas veces se ha descrito en la literatura médica actual. Las guías clínicas para el manejo de la infección por SARS CoV 2, en su séptima edición y un consenso de expertos recomendaron dosis de cloroquina de 500mg cada 12 horas por 7 días, esta recomendación se basó en una observación anecdótica de 100 pacientes que tuvieron mejoría clínica con estos fármacos, además, en el inicio de la pandemia se reportó un efecto benéfico de la combinación de hidroxiclolorquina mas azitromicina en la negativización de la detección de ARN viral por PCR y en la duración de los síntomas.

Hacia finales de mayo se publicó un estudio multicéntrico en The Lancet en el que se asoció el uso de hidroxiclороquina con o sin azitromicina con mayor mortalidad en pacientes con covid-19, atribuida a arritmias fatales sin embargo el estudio fue luego retractado por la revista y por algunos de los autores, debido a que no se pudo realizar la validación externa de la base de datos por parte de los revisores. Algunos estudios pequeños posteriores han reportado no beneficio como tratamiento o como profilaxis en el personal de salud, de tal manera que el debate parece seguir en cuanto a este fármaco, aunque probablemente su uso ya nunca vuelva a ser tan generalizado como al inicio de la pandemia.

CORTICOSTEROIDES

Los esteroides se han estudiado durante mucho tiempo como una terapia potencial para el SDRA de fase temprana y tardía, con algunos estudios que sugieren un beneficio potencial, a través de la supresión de la respuesta de citocinas pro inflamatoria, mientras que otros estudios demuestran riesgos potenciales debido a la supresión inmune.

El estudio RECOVERY, el cual aún no ha sido lanzado oficialmente fue el primero que comparo el efecto de la dexametasona a altas dosis comparada con dosis conservadoras de 6 mg al día, las cuales también se aplicaban junto con un protocolo que incluía, dosis profiláctica de anticoagulación, además de azitromicina e hidroxiclороquina.

El estudio demostró que en paciente en quienes tiene necesidad de oxígeno suplementario el usar dosis de dexametasona de 6 mg al día, se asoció con una disminución de la mortalidad en un 17 %, siendo el primer estudio en demostrar su impacto sobre la enfermedad.

ULINASTATINA

La ulinastatina es un inhibidor de la glucoproteína y proteasa urinaria con potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios. En un pequeño ensayo de fase 2, los pacientes con SDRA tratados con inyección de ulinastatina (12 horas durante 14 días) demostraron una mejor oxigenación y función pulmonar y una menor duración de la ventilación mecánica y una

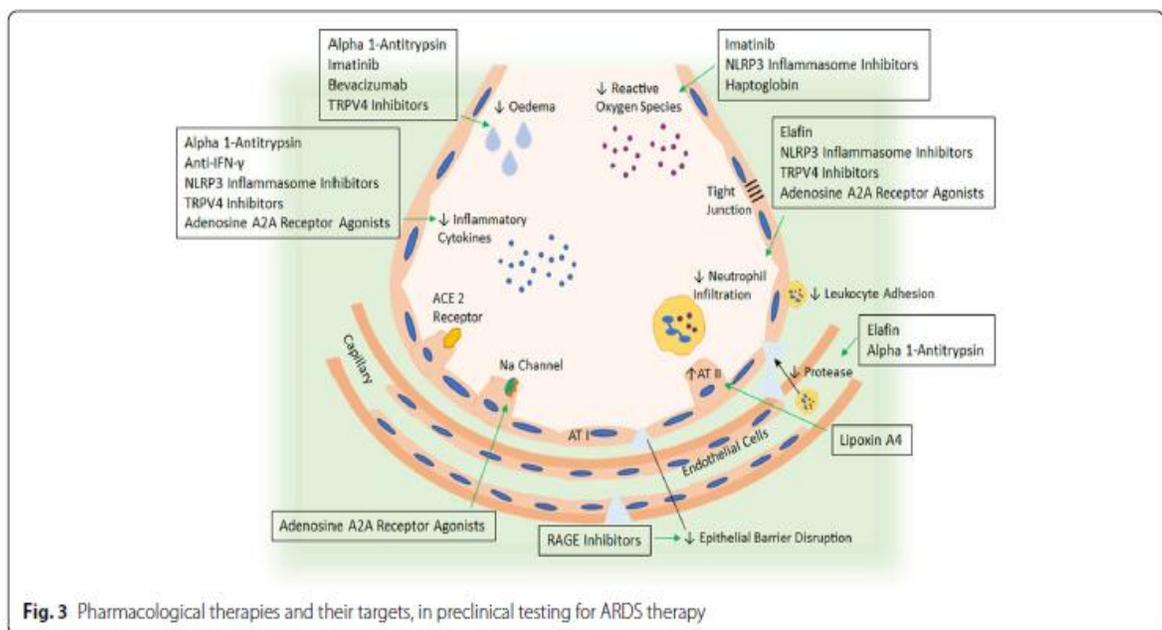
menor estadía en el hospital en comparación con la atención estándar. La terapia con ulinastatina también redujo significativamente las citocinas inflamatorias y aumentó las actividades antioxidantes. Actualmente se está inscribiendo otro ensayo de fase 2 de ulinastatina, y varios otros inhibidores de la proteasa se encuentran en las etapas preclínicas de las pruebas.

HEPARINA

Se ha demostrado que tanto la heparina como la antitrombina amortiguan la inflamación y el daño alveolar difuso en modelos preclínicos sin afectar negativamente la coagulación sistémica. La heparina nebulizada redujo la necesidad de ventilación mecánica en un pequeño estudio de fase 2 de 50 pacientes críticos. La heparina nebulizada profiláctica mejoró la perfusión alveolar y la eliminación de CO₂ en pacientes después de una cirugía cardíaca.

ESTREPTOQUINASA

La estreptoquinasa se une al plasminógeno para formar plasmina. La estreptoquinasa nebulizada mejoró la oxigenación y el cumplimiento pulmonar en un ensayo de fase 3 en 60 pacientes con SDRA grave de fase tardía (> 10 días), lo que sugiere una promesa como terapia de rescate para pacientes con SDRA



TRANSFUSIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE

El plasma convaleciente se administró temprano después del inicio de los síntomas en el tratamiento del SARS, y las probabilidades agrupadas de mortalidad después del tratamiento se redujeron en comparación con placebo o ninguna terapia.

Sin embargo, en la enfermedad por el virus del Ébola, la transfusión de hasta 500 ml de plasma convaleciente en 84 pacientes no se asoció con una mejora significativa en la supervivencia.

En una prueba de laboratorio, el virus COVID-19 se aisló del líquido de lavado bronco alveolar de un paciente crítico y podría ser neutralizado por sueros de varios pacientes.

El plasma convaleciente debe recogerse dentro de las dos semanas posteriores a la recuperación para garantizar un título de anticuerpos de alta neutralización. La dificultad para obtener plasma durante la convalecencia limita su aplicación clínica. Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para evaluar aún más la eficacia y la seguridad de la terapia convaleciente en plasma en pacientes con infección por COVID-19.

TOCILIZUMAB

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la clase IgG1, que se dirige contra las formas solubles y unidas a la membrana del receptor de interleucina-6 (IL-6). El tocilizumab se recomienda para el tratamiento de la artritis reumatoide grave, la artritis idiopática juvenil sistémica, la arteritis de células gigantes y el síndrome de liberación de citocinas potencialmente mortal inducido por la terapia con células T del receptor de antígeno quimérico. En un estudio de un solo centro de Wuhan, China, 17 que incluyó 15 pacientes con neumonía por COVID-19 en riesgo de tormenta de citoquinas, el tratamiento con tocilizumab pareció tener un beneficio clínico, aunque las dosis oscilaron entre 80 mg y 600 mg. Ese estudio de China y otras observaciones anecdóticas^{18,19} dieron como resultado la oportunidad del uso no autorizado de tocilizumab para tratar a pacientes

con neumonía grave COVID-19 en Italia. Para mayo, un número creciente de estudios había informado el uso de tocilizumab en el tratamiento de COVID-19.

El estudio reveló una reducción significativa en el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19 que fueron tratados con tocilizumab intravenoso o subcutáneo y atención estándar, en comparación con aquellos tratados solo con atención estándar.

La asociación con el uso de tocilizumab fue más fuerte cuando el riesgo general de mortalidad se analizó solo.

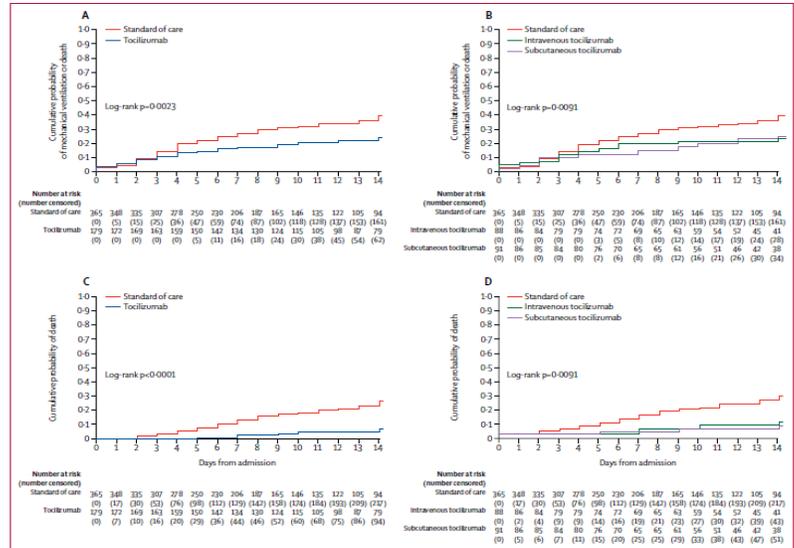


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability of mechanical ventilation or death (A, B) and death (C, D) by treatment group

Fig. 19. Impacto de tocilizumab

en paciente con SARS COV 2

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

La atención médica para pacientes con enfermedades graves / críticas debido a COVID-19 ha colapsado los sistemas de salud en muchos países, debido a la crisis que surge por la falta de suministros, ventiladores para asistencia respiratoria, trabajadores de la salud y la gran necesidad de camas de hospital y UCI.

Identificar qué tipo de pacientes pueden beneficiarse del inicio temprano de la oxigenoterapia para prevenir la progresión a una enfermedad grave, puede disminuir la demanda de UCI e intubación oro traqueal, así como reducir la presión sobre los servicios de cuidados críticos. Además, es importante buscar opciones que disminuyan el riesgo de infección nosocomial, dada la producción de gotas / aerosoles por algunas de las estrategias de tratamiento actuales.

La oxigenoterapia es parte fundamental del tratamiento de soporte para los pacientes con COVID-19 y falla ventilatoria hipoxémica aguda. Las guías de la Universidad de Wuhan, la campaña Sobreviviendo a la Sepsis, y la guía de la Organización Panamericana de la Salud, recomiendan dar oxigenoterapia según la gravedad de la hipoxia, sugiriendo iniciar oxígeno suplementario si la saturación de oxígeno periférica (SpO₂) es menor de 90% y ajustarlo para mantener SpO₂ mayores de 94%. Para esto, se debe ir escalando en las estrategias de soporte ventilatorio según la respuesta, siendo la última, la ventilación mecánica invasiva.

Se han buscado estrategias para brindar soporte ventilatorio no invasivo temprano a los pacientes con falla ventilatoria aguda, estas incluyen desde oxigenoterapia de bajo flujo (< de 15 L/min) hasta la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), con el propósito de evitar la intubación orotraqueal (IOT), la cual se ha relacionado con aumento de la mortalidad, de complicaciones intrahospitalarias como infecciones, y otros desenlaces adversos

En el contexto de la pandemia actual, es importante valorar qué tipo de pacientes se pueden beneficiar del inicio temprano de oxigenoterapia de alto flujo, con o sin presión positiva, para evitar la progresión a estados en los cuales se requiera el uso de ventilador mecánico para soporte ventilatorio. Esto pretende disminuir la necesidad de traslado de los pacientes a la UCI y de intubación orotraqueal, intentando reservar las camas de cuidado crítico para aquellos pacientes que no respondan al manejo inicial, o que presenten otras complicaciones (por ejemplo, choque), y así evitar el colapso de los servicios de cuidado crítico.

Los sistemas para el soporte ventilatorio en los pacientes de falla ventilatoria aguda se pueden clasificar en sistemas de bajo flujo, llamados oxigenoterapia convencional (OTC), los cuales pueden proporcionar hasta 15 L/min de oxígeno, y en sistemas de alto flujo de oxígeno que proporcionan flujos mayores a 15 L/min, Entre los sistemas de alto flujo están: 1) la cánula nasal de alto flujo de oxígeno (CNAF) que puede proporcionar hasta 60 L/min de flujo, 2) la VMNI, que utiliza diferentes interfaces como máscaras oronasales, máscaras faciales o cascos, y un dispositivo para administrar presión positiva; y 3) la VMI posterior a IOT, de estos mecanismos, el único que no necesita uso de ventilador mecánico es la CNAF.



Fig.20 Ejemplos de diversos sistemas ventilatorios existentes. Mechanical Ventilation - COVID-19: Means to deliver positive pressure ventilation 2020.

CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO (CNAF)

Las guías de práctica clínica valoradas para esta síntesis, recomiendan la CNAF en pacientes con falla ventilatoria hipoxémica secundaria a infección COVID-19 que han fallado al manejo con la oxigenoterapia convencional, inclusive, bajo monitorización estricta de los pacientes, se recomienda la CNAF por encima de la VMNI, ya que la CNAF parece estar asociada a un riesgo menor de intubación, de infección nosocomial y a mayor comodidad para los pacientes.

En cuanto a la necesidad de intubación orotraqueal, siete revisiones sistemáticas encontraron una disminución en las tasas de IOT al comparar CNAF con intubación orotraqueal, al comparar CNAF y VMNI, veinte revisiones sistemáticas parecen sugerir que no hay diferencia en este desenlace entre las dos intervenciones, el desenlace de estancia en UCI y hospitalaria, solo fue evaluado por cuatro revisiones sistemáticas, sin encontrar diferencia entre CNAF y el uso de VMNI y/o OTC.

Resultados contradictorios y heterogéneos se encontraron para otros desenlaces como los basados en la gasometría arterial (pH, PaCO₂, PaO₂), y desenlaces reportados por los pacientes como disnea y efectos adversos (no relacionados con infecciones). Se incluyó un estudio observacional con 27 pacientes con COVID-19 en el cual se evidenció que los pacientes con relación PaO₂/FIO₂ (PAFI) menores o iguales a 200 mm Hg, o en quienes no

aumenta la PaO₂ luego de dos horas de terapia, tienden a experimentar mayor falla a la CNAF y requieren progresión a VMNI o a VMI.

OTROS SOPORTES DE ALTO FLUJO

Para otros mecanismos de soporte ventilatorio de alto flujo asociados a presión positiva antes de la intubación orotraqueal, como la ventilación mecánica no invasiva, se han realizado diferentes estudios comparando diversas interfaces; una revisión sistemática valoró la efectividad del uso de casco asociado a VMNI por CPAP comparado con el uso de OTC, encontrando mejoría de la mortalidad y los parámetros de oxigenación (PAFI, PaCO₂), y disminución en la frecuencia de IOT.

SEGURIDAD DE LOS SISTEMAS DE OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO CON Y SIN VENTILACIÓN POSITIVA, EN RELACIÓN CON LA TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN

La guía de la organización panamericana de la salud enfatiza en que estas intervenciones deben realizarse en un ambiente seguro para evitar el contagio de otros pacientes y/o el personal sanitario, y que el uso de oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva debe restringirse únicamente a unidades donde se hospitalicen pacientes confirmados con COVID-19.

La cánula nasal y ventilación no invasiva solo deben realizarse cuando las unidades de cuidado crítico u otros espacios donde se realicen estos procedimientos (como urgencias), tienen ventilación adecuada o cuentan con mecanismos de presión negativa idealmente, y cuando todo el personal en el área usa correctamente las medidas de protección contra aerosoles; de no ser esto posible, se considera mejor realizar intubación orotraqueal que cualquiera de los otros métodos. La guía Sobreviviendo a la sepsis considera como una opción en esta pandemia, la posibilidad de uso de casco como interfaz de la VMNI, puesto que ha mostrado disminuir la dispersión del gas exhalado comparado con las máscaras faciales, principalmente porque reduce el riesgo de fugas. Sin embargo, el casco puede ser más costoso y aun no existe evidencia directa de su beneficio en pacientes con COVID-19.

REHABILITACION

Tanto la Sociedad de Cuidados Intensivos como la Sociedad Británica de Medicina de Rehabilitación han estado trabajando para desarrollar con urgencia planes de recuperación de covid-19 que se lanzarán pronto a nivel mundial.

La directora ejecutiva de la Chartered Society of Physiotherapy, menciona: "Con razón, hasta ahora, el enfoque ha sido salvar vidas, pero, a medida que la primera ola de pacientes comienza a recuperarse, la escala de la siguiente fase se está volviendo clara".

Las primeras indicaciones sugieren que los pacientes con covid-19 necesitarán aún más apoyo psicológico que los pacientes típicos de la UCI debido a los niveles más altos de "culpa de los sobrevivientes" y el trastorno de estrés postraumático.

“¿Por qué invertir tanto tiempo y recursos en la UCI para salvar una vida, para luego dejar a un paciente con síntomas debilitantes y una familia que no sabe qué hacer para mejorar algo? Tenemos que rehabilitar a estos pacientes para optimizar la recuperación tanto como sea posible, devolverlos a la sociedad en general y, se podría argumentar, justificar el enorme recurso que se les brinda en la UCI ".

A continuación, se presentarán estrategias pilotos en el mundo para intentar tratar estos tipos de pacientes con sus problemas previamente descrito.

1. Seguimiento post UCI: Al ser dados de altas pacientes son evaluados al mes, luego dos meses, luego seis meses y al año, en cada etapa al ser evaluados se brinda son remitidos a fisioterapia, ayuda psicológica, ayuda de memoria, tratamiento nutricional o asesoramiento de estrés postraumático.

2. Sesiones de gimnasia y ejercicio: la rehabilitación está disponible para pacientes ventilados durante más de tres días o pacientes sin ventilación con una duración de estadía de alrededor de una semana o más. El hospital ofrece citas individuales y asistencia mediante llamadas telefónicas.

3. Rehabilitación uno a uno: Cada paciente en la UCI de Morrision durante tres días o más es derivado a una clínica de seguimiento compuesta por un consultor y fisioterapeuta, que actúan como un traje para servicios adicionales como terapia ocupacional o apoyo musculo esquelético, psicológico o comunitario.

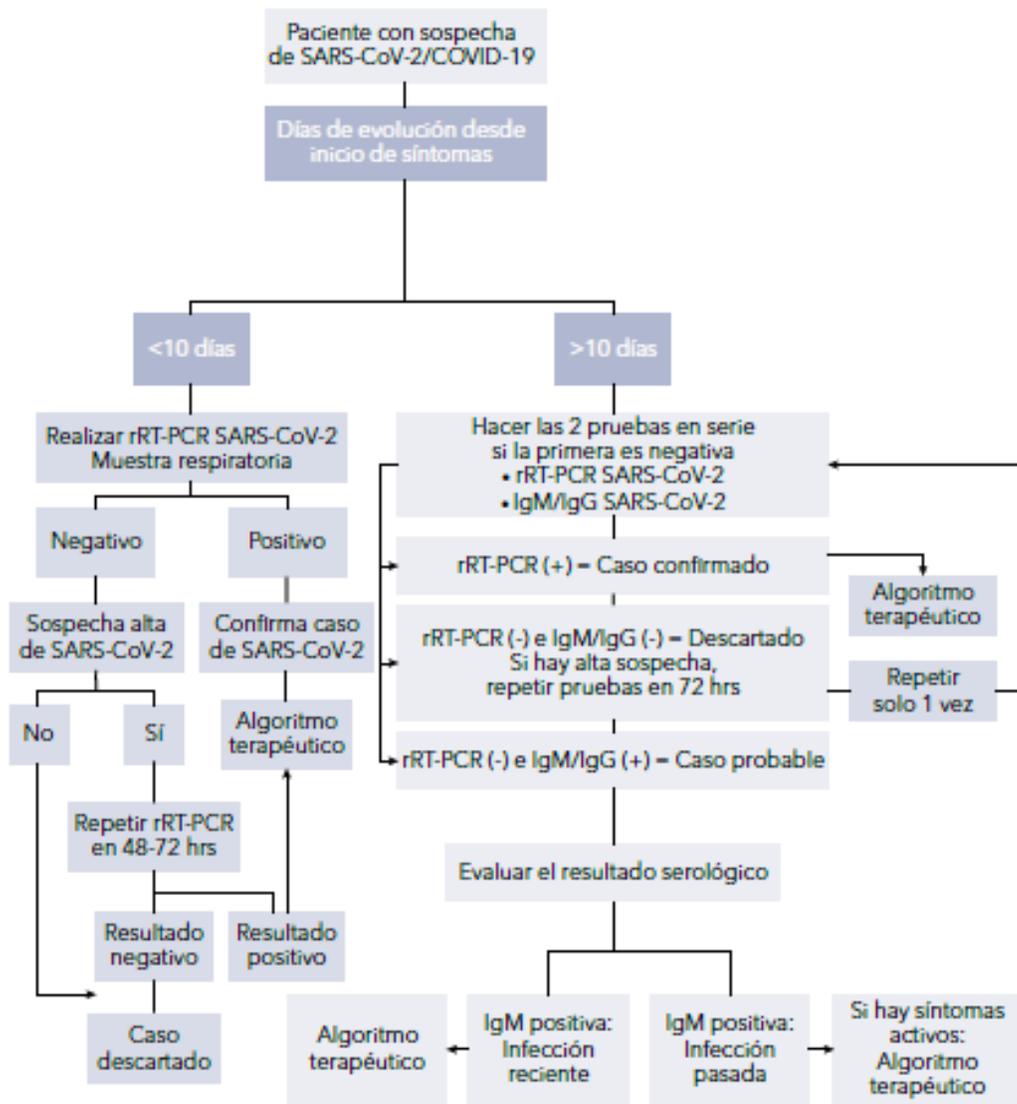
SEGUIMIENTO

Aun no hay una medida clara del impacto que representara la infección por SARS COV-2 a nivel latinoamericano, y menos a nivel de nuestro país, es difícil dimensionar realmente el impacto que tendrá a largo plazo esta patología sobre todo reflejada a nivel de los sistemas de salud, los cuales están sufriendo el embate de una pandemia que aumentó el número de pacientes, además de los pacientes por otras patologías distintas a COVID que siguen llegando a las diferentes salas de emergencia,

La vuelta a la normalidad a nivel de Latinoamérica será diferente en muchos sentidos, ya que una cultura llena de folclor contraste y creencia, será una adaptación en la cual ese regreso a la normalidad no será paulatino, sino que será repentino e intempestivo lo cual llevara a oleadas de brotes de virus que se presentaran en distintos países.

Los cambios reales vendrán de aquellas decisiones tomadas posterior a la pandemia y que serán las que lleven a las transformaciones de un sistema de salud y de sus profesionales históricamente olvidados por una sociedad convulsiva inmersa en caos de una realidad compleja.

FLUJOGRAMAS Y PROTOCOLOS



Algoritmo 1. Diagnóstico ante la sospecha de un paciente infectado por SARS COV2, de acuerdo al consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS- COV-2.

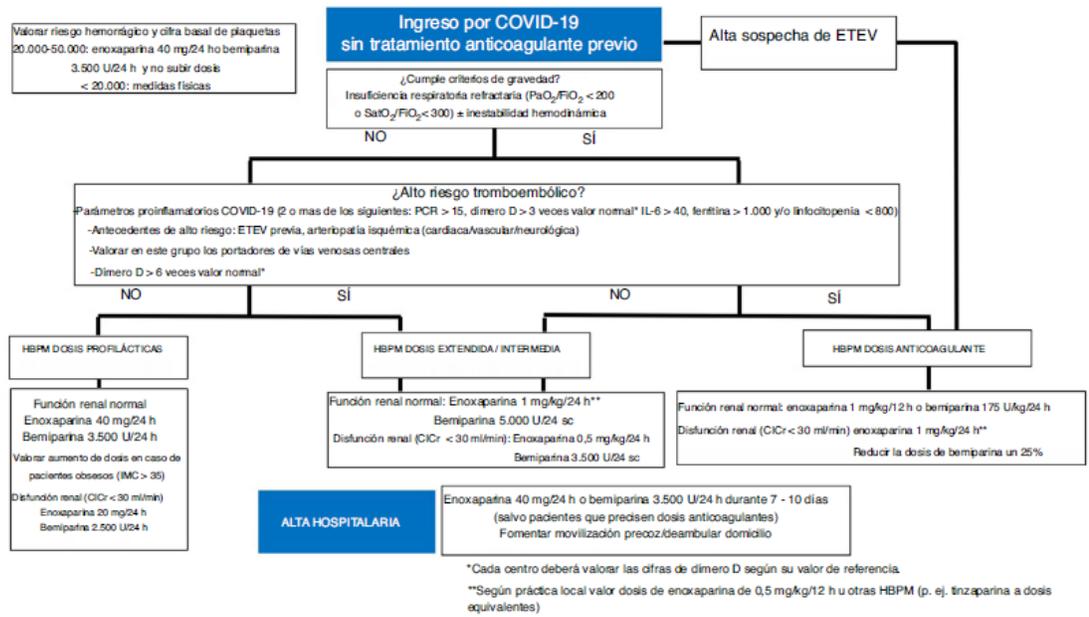
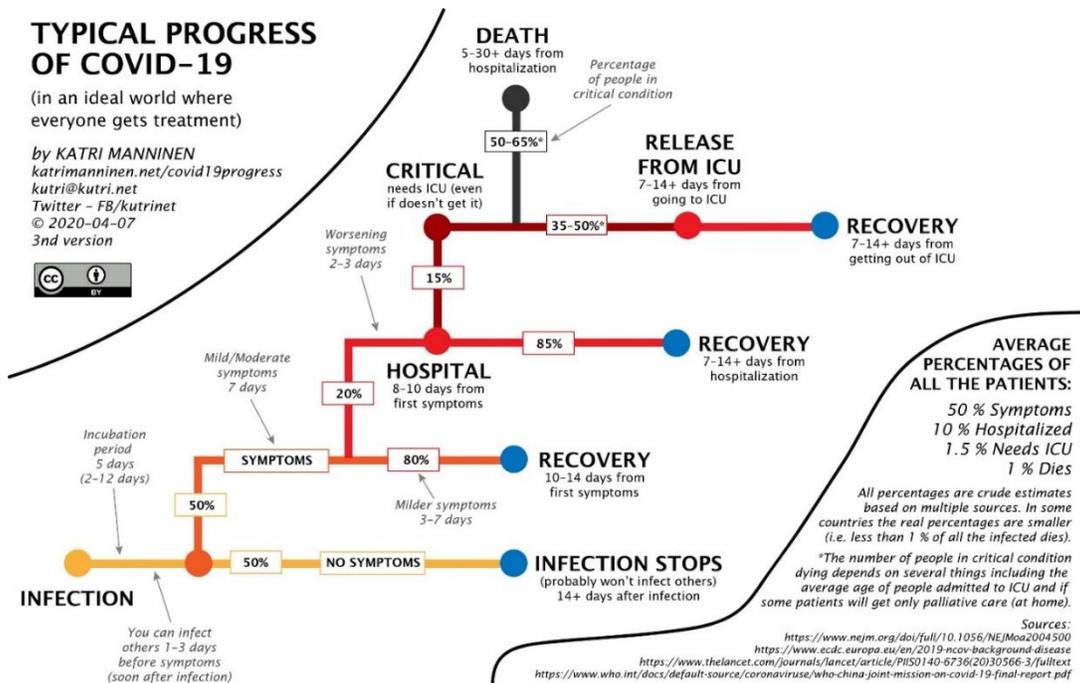


Figura 1. Abordaje antitrombótico de los pacientes ingresados por COVID-19 sin tratamiento anticoagulante previo. ClCr: aclaramiento de creatinina. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina bajo peso molecular; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

algoritmo 2. Vivas D, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2020.



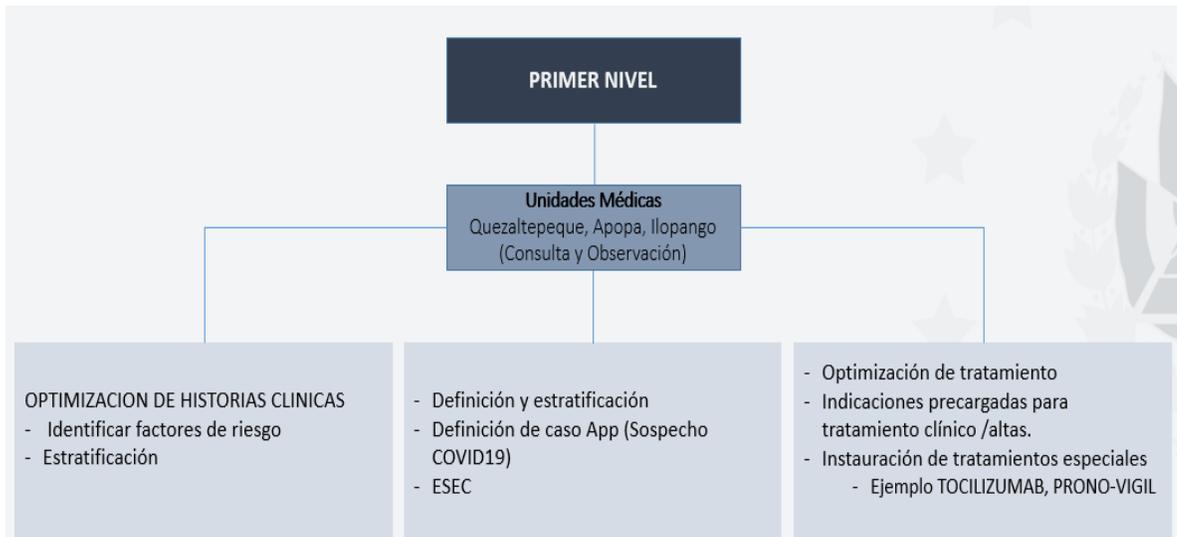
Algoritmo 3. Progreso típico de enfermedad por SARS COV-2. Typical Progress of Covid-19 – Katri Manninen 2020K.

DEFINICION DE ROLES POR NIVELES DE ACCION

A pesar de que la pandemia avanzo más rápido de lo esperado en nuestro país, el instituto salvadoreño del seguro social realizo un pequeño algoritmo para abordaje y distribución de los diferentes pacientes dependiendo de la gravedad y su clasificación.



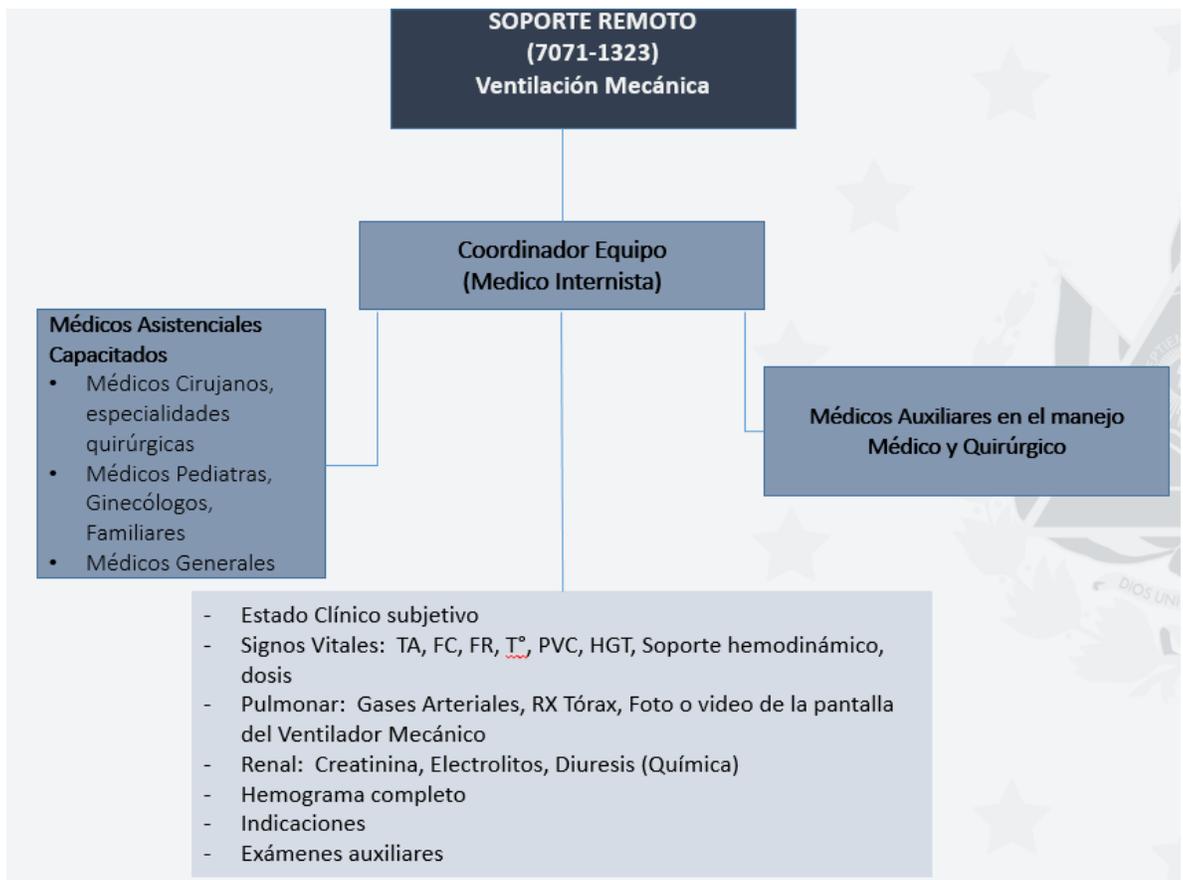
Red por atención hospitalaria del ISSS San miguel.



Estatificación del primer nivel de atención.



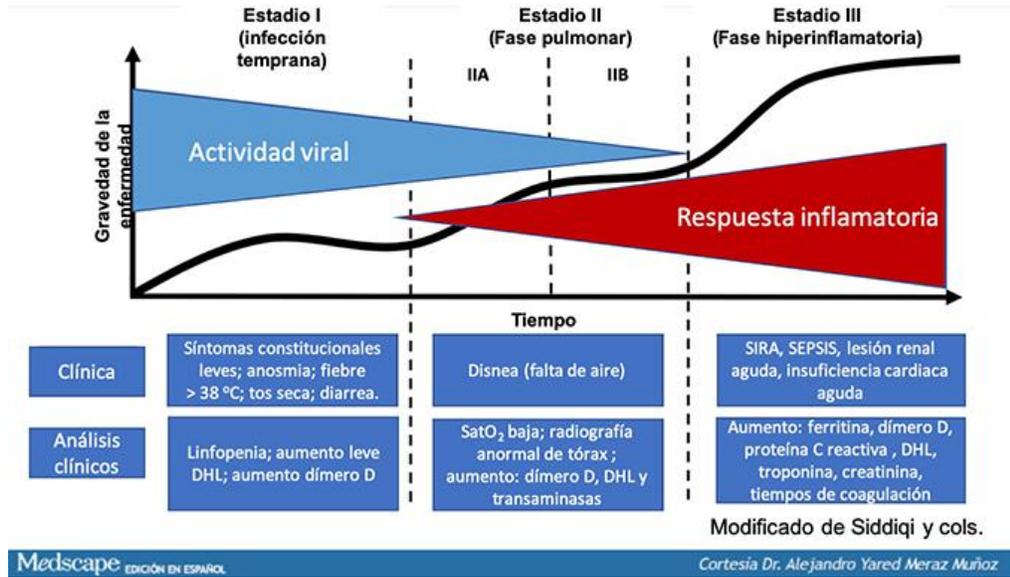
Estatificación de segundo nivel de atención



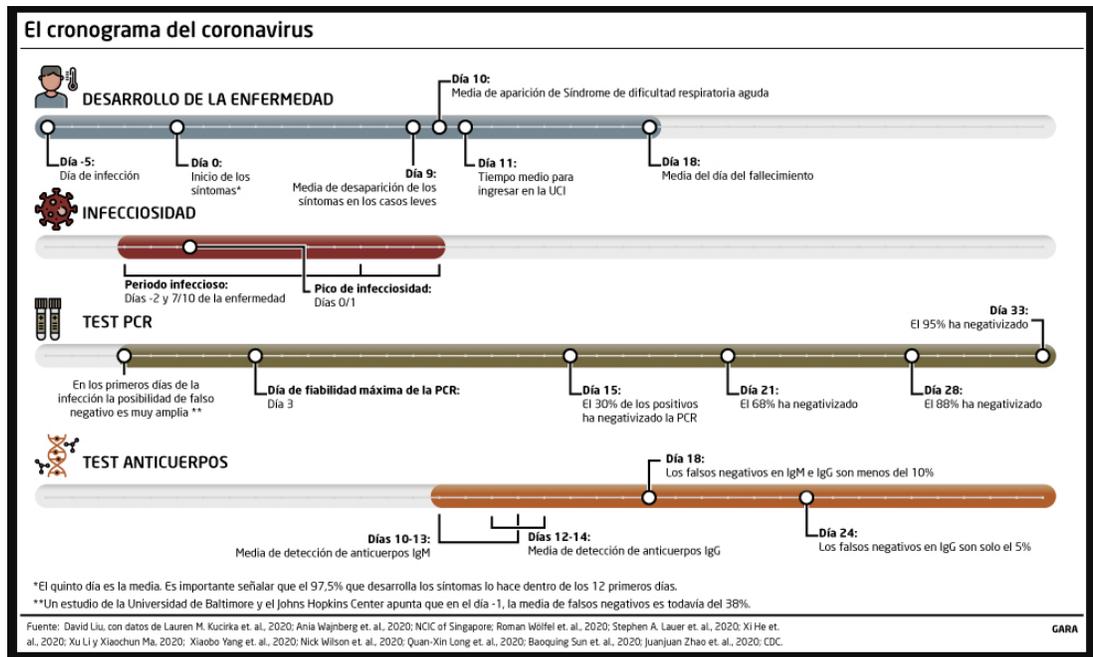
Soporte remoto de unidades transfer.

ANEXOS

Fases de la COVID-19

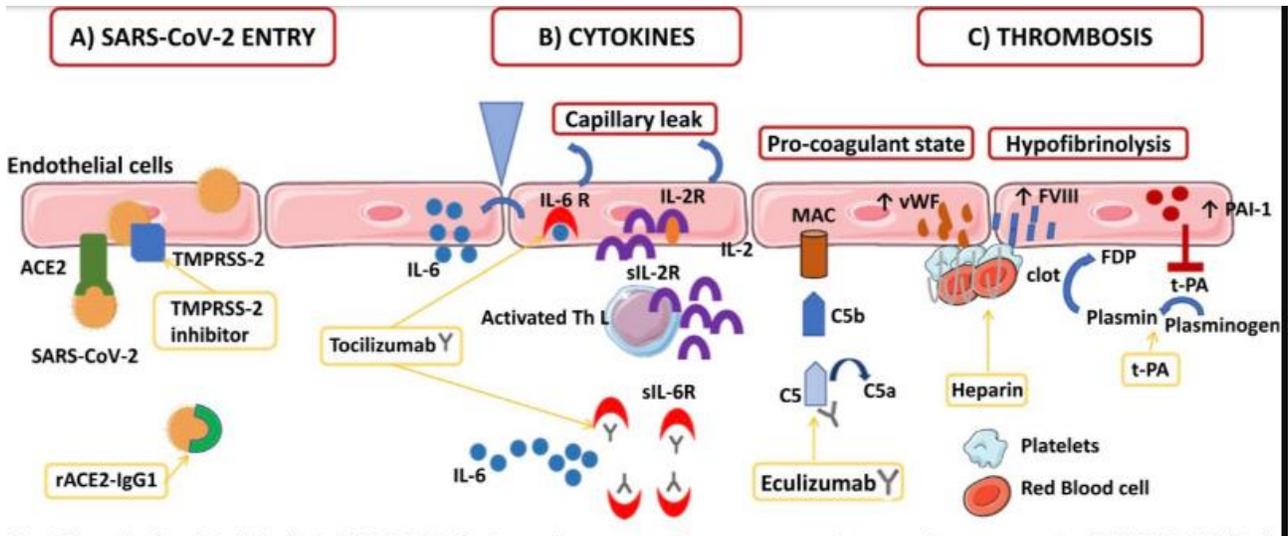


Anexo.1 fases de evolución de SARS COV 2. COVID-19: desde las trincheras 2020

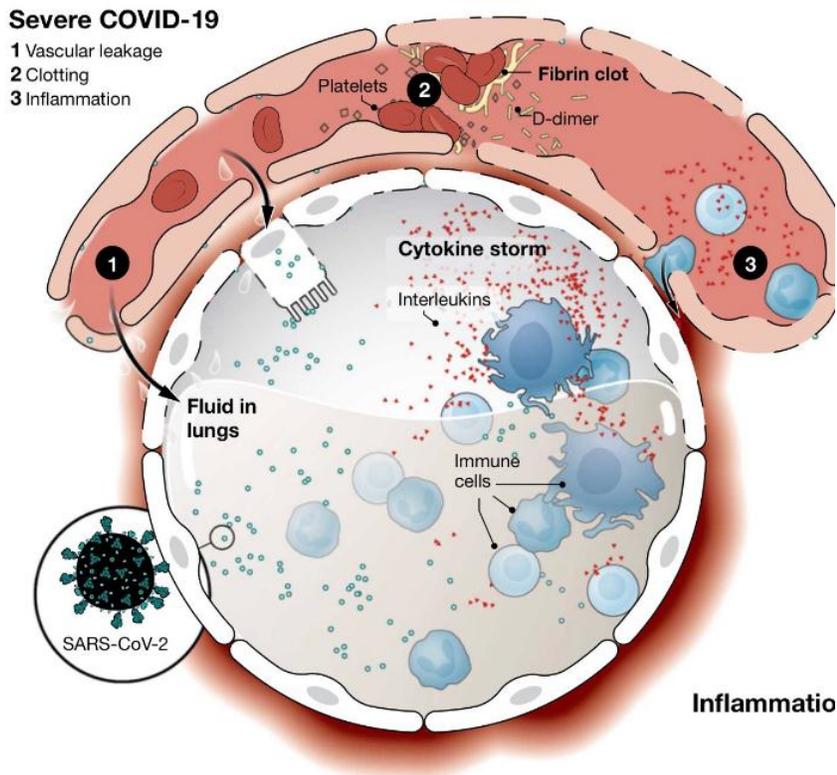


Medscape

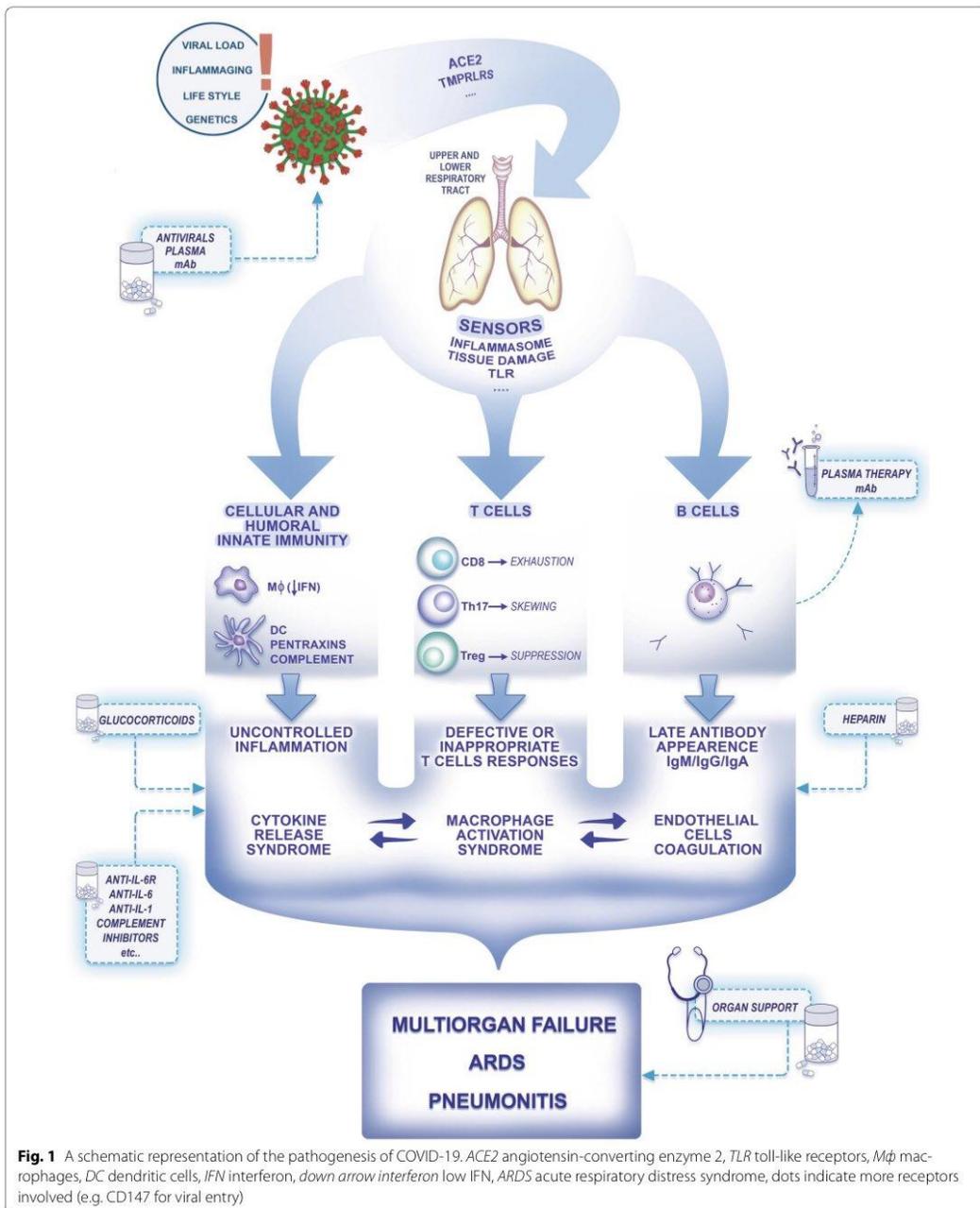
Anexo 2. Cronograma de progresión del coronavirus. Los ritmos del virus, herramientas para convivir con el SARS-CoV-2 2020 B. Zaldua GARA



Anexo. 3. Origen de fenómenos tromboticos por covid 19 COVID-19. The vasculature unleashed 2020 Laure-Anne Teuwen, Vincent Geldhof, Alessandra Pasut, Peter Carmeliet [10.1038/s41577-020-0343-0](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0) Nature Reviews Immunology



Anexo. 4. Mecanismo de producción de síndrome de distres respiratorio agudo. The vasculature unleashed 2020 Laure-Anne Teuwen, Vincent Geldhof, Alessandra Pasut, Peter Carmeliet [10.1038/s41577-020-0343-0](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0) Nature Reviews Immunology



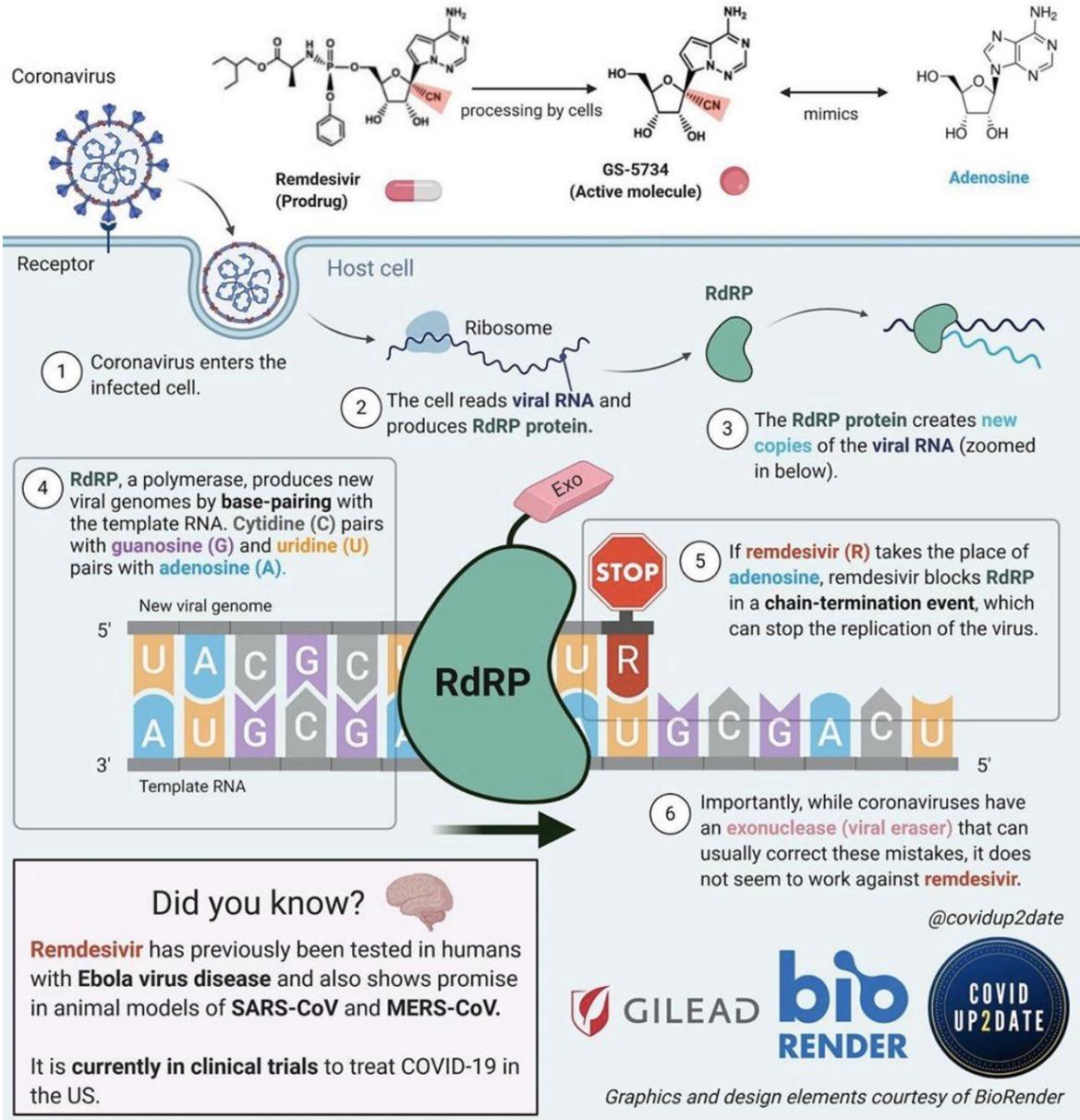
Anexo.5 patogénesis de SARS COV 2. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine 2020 Wanbo Yusen Zhou, Lanying Cellular & Molecular Immunology

Remdesivir (GS-5734)

manufactured by Gilead Sciences

Remdesivir blocks the replication of viruses by inserting into the viral genome as it is being copied.

Remdesivir is an **analogue** (mimic) of **adenosine**, one of the molecules needed to build new viral RNA.

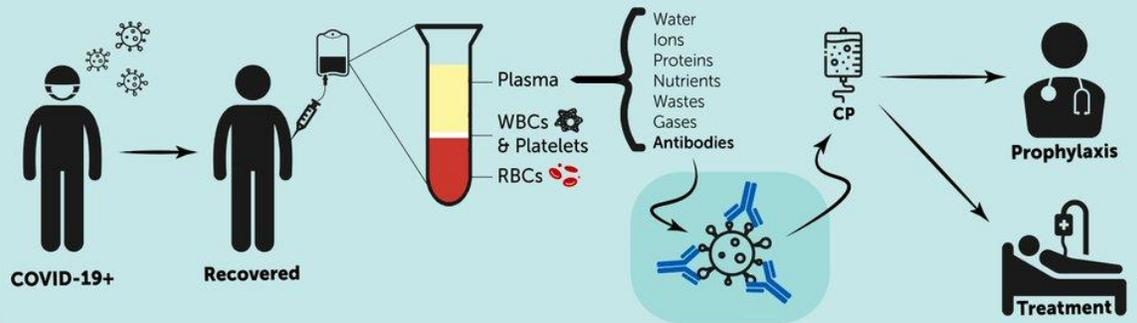


Anexo 6. Mecanismo de acción de Remdesivir. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19
 Richard T. Eastman, Anton Simeonov, Min Shen, Samarjit Patnaik, and Matthew D. Hall

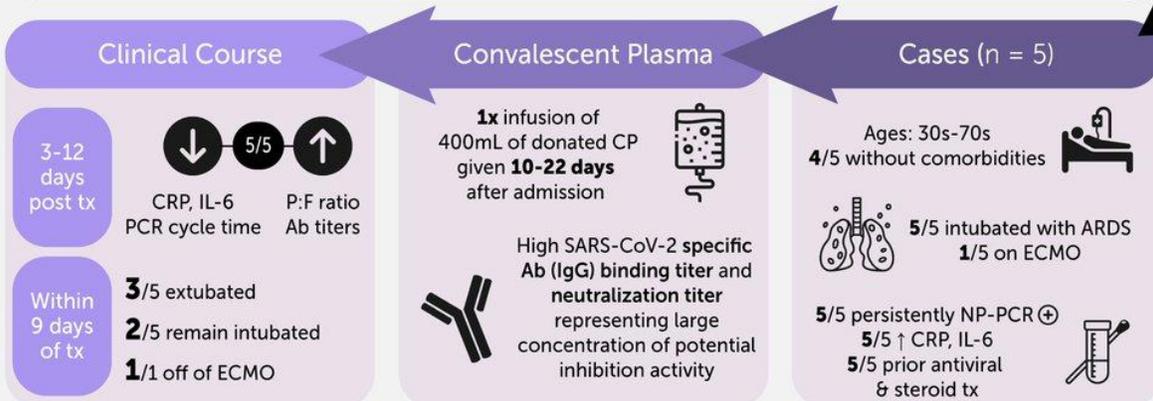
Convalescent Plasma in COVID-19: Why It Might Work

Convalescent plasma (CP) as a passive antibody therapy has been explored since the 1890's and generated significant interest during the 1918 and 2009 influenza pandemics, and more recently, the West African Ebola epidemic¹⁻⁵. Studies from these periods were promising, but not conclusive. Therefore, this treatment may benefit patients with COVID-19.

Plasma is the liquid part of blood that remains after RBCs, WBCs, and PLTs are removed. CP is plasma gathered from patients who have recovered from a certain infection (e.g. COVID-19) and thus have antibodies to it, which may help new patients fight the infection⁶.



This small case series examined the use of CP in the treatment of 5 critically ill patients with COVID-19⁷.



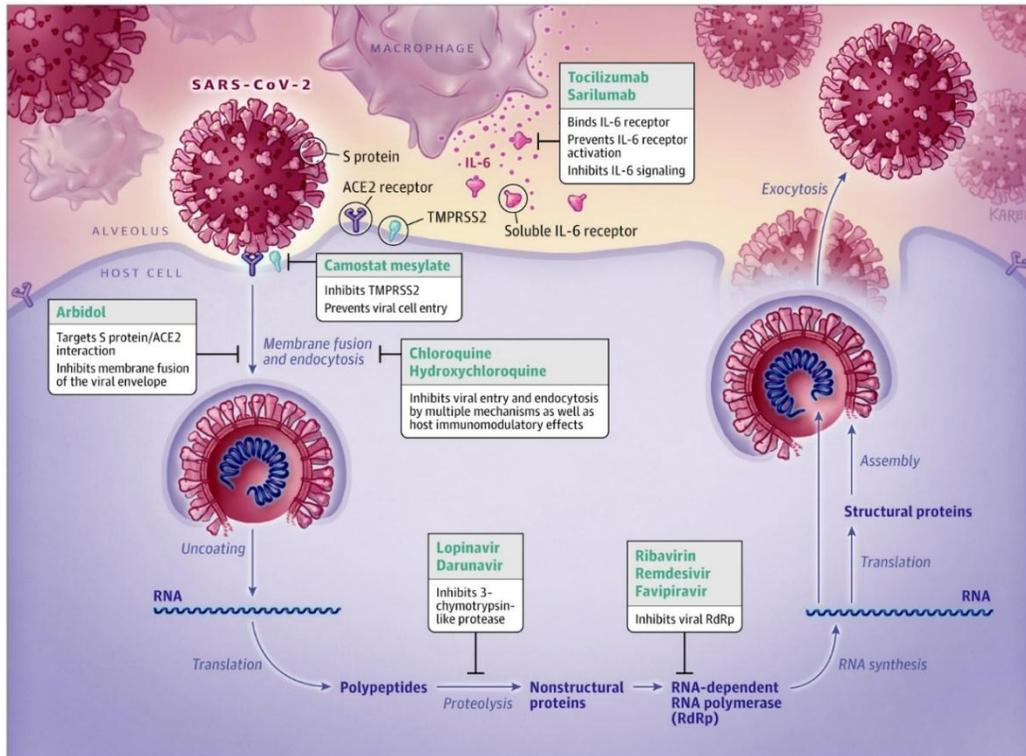
This study was limited by a small sample size, no control group, and incomplete case resolution at the time of publication. Additionally, it is unclear whether these outcomes simply represent the natural history of COVID-19. Given the paucity of treatments for COVID-19, CP requires further study in randomized controlled trials.

4/15/2020

1. Kraft, CS et al. *Clin Infect Dis*. 2015. doi: 10.1093/cid/civ334
 2. van Griensven, J et al. *NEJM*. 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1511812
 3. Florescu, DF et al. *Clin Infect Dis*. 2015. doi: 10.1093/cid/civ395
 4. Zhou, B et al. *NEJM*. 2007. doi: 10.1056/NEJMc070359
 5. Hung, IF et al. *Clin Infect Dis*. 2011. doi: 10.1093/cid/ciq106
 6. Casadevall, A and Pirofski, L. *J Clin Invest*. 2020. doi: 10.1172/JCI138003
 7. Shen, C et al. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783

Creators: David Rink, MS4 @de_Rink and
 Kerryn Roome, MS4 @KerrynRoome
 Editor: Caroline Coleman, MS4 @cg_coleman
 Peer-reviewer: Max Adelman, MD @hey_its_max

Anexo 7 plasma de pacientes en SARS COV 2. Convalescent antibodies are getting first-choice for Covid-19 treatment 2020 REGENHEALTHSOLUTIONS (RHS)



Anexo 8. Mecanismo de acción de diversos fármacos para covid. *Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020* James M. Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski, James B. Cutrell.

| |
|--|
| <p>Chloroquine and Hydroxychloroquine</p> <ul style="list-style-type: none"> Mechanisms: Interference with ligand binding, interference with viral RNA release into cytosol, decreased viral budding, and alteration in immune viral response Toxicity: Cardiac conduction abnormalities, myocardial depression, hypokalemia, hypoglycaemia, ocular toxicity, ototoxicity, neuropsychiatric effects |
| <p>Azithromycin</p> <ul style="list-style-type: none"> Mechanisms: Inhibits viral internalization, inhibits viral replication, upregulation of interferon 1 and 3 response Toxicity: QTc prolongation, hepatotoxicity, sensorineural hearing loss, GI symptoms |
| <p>Lopinavir/Ritonavir</p> <ul style="list-style-type: none"> Mechanism: Inhibition viral protein cleavage decreasing viral replication Toxicity: Drug-drug interactions, elevated triglycerides, potential increased MI risk with chronic use |
| <p>Remdesivir and Favipiravir</p> <ul style="list-style-type: none"> Mechanism: Nucleoside analogues, results in early termination of viral RNA replication Toxicity (expected): myopathy, hepatitis, neuropathy, lactic acidosis, renal injury (Remdesivir) |
| <p>Ivermectin</p> <ul style="list-style-type: none"> Mechanism: Interference with nuclear import of viral RNA Toxicity: Neurotoxicity (overdose or when combined with certain medications), hypotension (overdose), hepatotoxicity |

Anexo 9. Mecanismo y toxicidad en pacientes covid 19. *Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020* James M. Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski, James B. Cutrell

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

| Agent | Target | Adult dose/administration | Contraindications | Toxicities | Major drug-drug interactions | Special populations |
|--|--|---|---|---|---|--|
| Repurposed agents | | | | | | |
| Chloroquine phosphate (Aralen/generic) ⁹⁻¹⁴ | Blockade of viral entry by inhibiting glycosylation of host receptors, proteolytic processing, and endosomal acidification. Additional immunomodulatory effects through inhibition of cytokine production, autophagy, and lysosomal activity in host cells | 500 mg by mouth every 12-24 h × 5-10 d. Available as: 250-mg tablets (salt); 500-mg tablets (salt); 500-mg tablets of chloroquine phosphate (salt) = 300-mg chloroquine base. Dose adjustments: Kidney: creatinine clearance <10 mL/min administer 50% of dose. Hepatic: No dose adjustments in hepatic impairment recommended; use with caution. Administration: Preferable to avoid crushing. If needed, may be crushed and mixed with jam, pasteurized yogurt or similar foods | Hypersensitivity to chloroquine, 4-aminoquinoline compounds, or any component of formulation. Presence of retinal or visual field changes of any etiology (unless benefit outweighs risk) | Common: Abdominal cramps, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting. Major: Cardiovascular effects (including QTc prolongation), hematologic effects (including hemolysis with G6PD deficiency, use if benefit outweighs risks), hypoglycemia, retinal toxicity, neuropsychiatric and central nervous system effects, idiosyncratic adverse drug reactions | CYP2D6 and CYP3A4 substrate | May be used in pregnancy if benefit outweighs risks |
| Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil/generic) ^{9-11,15-20} | Hydroxychloroquine shares the same mechanism of action as chloroquine | 400 mg by mouth every 12 h × 1 d, then 200 mg by mouth every 12 h × 4 d; alternative dosing: 400 mg by mouth daily × 5 d or 200 mg by mouth 3 times/d for 10 d. Available as: 200-mg tablets of hydroxychloroquine sulfate (salt) = 155 mg hydroxychloroquine base. Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution. Administration: Manufacturer does not recommend crushing tablets; however, some sources suggest that tablets can be crushed and dispersed with water OR compounded into an oral solution | Known hypersensitivity to hydroxychloroquine, 4-aminoquinoline derivative, or any component of the formulation | Adverse drug reactions similar to chloroquine but less common | CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C8 substrate | May be used in pregnancy if benefit outweighs risks |
| Lopinavir/ritonavir (Kaletra) ²¹⁻²⁶ | 3CL protease | 400 mg/100 mg by mouth every 12 h for up to 14 d. Available as: lopinavir/ritonavir, 200-mg/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir, 100-/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir 400-mg/100-mg per 5-mL oral solution (can be given via feeding tubes compatible with ethanol and propylene glycol, contains 42% alcohol). Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution in hepatic impairment. Administration: Food restrictions: Tablets, take without regard to meals; oral solution, take with food. Do not crush tablets; oral solution not recommended with polyurethane feeding tubes | Hypersensitivity to lopinavir/ritonavir or any of its ingredients, including ritonavir. Co-administration with drugs highly dependent on CYP4503A. Co-administration with potent CYP450 3A inducers | Common: gastrointestinal intolerance, nausea, vomiting, diarrhea. Major: Pancreatitis, hepatotoxicity, cardiac conduction abnormalities | CYP3A4 inhibitor and substrate; CYP2D6 substrate; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 inducer. P-gp substrate; UGT1A1 inducer | May be used in pregnancy; avoid oral solution if possible due to ethanol content |
| Umifenovir (Arbidol) ²⁷⁻²⁹ | S protein/ACE2, membrane fusion inhibitor | 200 mg every 8 h by mouth 7-14 d. Available as (not in the US): 50-mg and 100-mg tablets, capsules and granules. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment necessary. Hepatic: No specific recommendations available, caution in those with hepatic impairment. Administration: Bioavailability 40% | Known hypersensitivity to umifenovir | Allergic reaction, gastrointestinal upset, elevated transaminases | Metabolized by CYP3A4, monitor with strong inducers/inhibitors | Contraindicated in children <2 y of age (increased sensitivity) |
| Investigational agents | | | | | | |
| Remdesivir ³⁰⁻³² | RNA polymerase inhibitor | 200 mg × 1, 100 mg every 24 h IV infusion. Available as: 5-mg/mL vial (reconstituted). Dose adjustments: Kidney: Not recommended for GFR <30. No kidney/hepatic dose adjustment currently recommended but holding doses may be considered if significant toxicities occur. Administration: 30-min IV infusion | Exclusion criteria based on specific protocols | Elevated transaminases (reversible), kidney injury | Not a significant inducer/inhibitor of CYP enzymes, monitor with strong inducers/inhibitors | Safety in pregnancy unknown, currently recommended to avoid |
| Favipiravir ^{33,34} | RNA polymerase inhibitor | Doses vary based on indication, limited data available. Available as (not in the US): 200-mg tablet. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment recommended, limited data available, Hepatic: Dose adjustment considered in Child-Pugh C, increased exposures observed in Child-Pugh class A to C. Administration: Tablet can be crushed or mixed with liquid, bioavailability >95% | Exclusion criteria based on specific protocols | Hyperuricemia, diarrhea, elevated transaminases, reduction in neutrophil count | CYP2C8 and aldehyde oxidase inhibitor, metabolized by aldehyde oxidase and xanthine oxidase | Contraindicated during pregnancy, metabolite found in breast milk |
| Adjunctive therapies | | | | | | |
| Tocilizumab (Actemra) ^{35,36} | IL-6 inhibition- reduction in cytokine storm | 400 mg IV or 8 mg/kg × 1-2 doses. Second dose 8-12 h after first dose if inadequate response. Available as: IV infusion injection: 80 mg/4 mL (20 mg/mL); 200 mg/10 mL (20 mg/mL); 400 mg/20 mL (20 mg/mL) in single-dose vials for further dilution prior to IV infusion. Dose adjustments: Kidney: No dose adjustments recommended in mild or moderate kidney impairment. Not studied in patients with severe impairment. Hepatic: No dose adjustments recommended (not studied); initiate based on benefit. Administration: Infuse over 60 min, should not be infused concomitantly in the same IV line with other drugs | Known hypersensitivity to tocilizumab or any components of the formulation. Caution in patients with neutropenia (<500 cells/μL) or thrombocytopenia (<50 000/μL) | Common: Increase in upper respiratory tract infections (including tuberculosis), nasopharyngitis, headache, hypertension, increased AST, infusion related reactions. Major: Hematologic effects, infections, hepatotoxicity, gastrointestinal perforations, hypersensitivity reactions | In vitro data suggested that IL-6 reduces mRNA expression for several CYP450 isoenzymes, including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. May decrease levels of substrates | Safety in pregnancy unknown; may cause harm to the fetus |

Abbreviations: ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; AST, aspartate aminotransferase; 3CL, 3-chymotrypsin-like; COVID-19, coronavirus disease 2019; CYP, cytochrome P450; G6PD, glucose-6-phosphate-dehydrogenase; GFR, glomerular filtration rate; IV, intravenous; P-gp, P-glycoprotein; UGT1A1, UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1.

Anexo. 10 Opciones terapéuticas en SARS COV2. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 James M. Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodkowski, James B. Cutrell

BIBLIOGRAFIA.

1. COVID-19 Clinical Trials: A Teachable Moment for Improving Our Research Infrastructure and Relevance 2020InglésStephen E. Kimmel, Robert M. Califf, Natalie E. Dean, Steven N. Goodman, Elizabeth L. Ogburn
2. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. InglésNa Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, Weifeng Shi, Roujian Lu, Peihua Niu, Faxian Zhan, Xuejun Ma, Dayan Wang, Wenbo Xu, Guizhen Wu, George F. Gao, Wenjie Tan.
3. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 .2020InglésXiaowei Li, Manman Geng, Yizhao Peng, Liesu Meng, Shemin Lu
4. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding 2020InglésRoujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang
5. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 17;41(2):145-51.
6. Wu, Z. y McGoogan, JM Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. *JAMA* **323**, 1239–2142 (2020).
7. Varga, Z. y col. Infección de células endoteliales y endoteliitis en COVID-19. *Lancet* **395**, 1417–1418 (2020).

8. Mehta, P. y col. COVID-19: considere los síndromes de tormenta de citoquinas y la inmunosupresión. *Lancet* **395**, 1033-1034 (2020).
9. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing 2020 Inglés Sijia Tian, Nan Hu, Jing Lou, Kun Chen, Xuqin Kang, Zhenjun Xiang, Hui Chen, Dali Wang, Ning Liu, Dong Liu, Gang Chen, Yongliang Zhang, Dou Li, Jianren Li, Huixin Lian, Shengmei Niu, Luxi Zhang, Jinjun Zhanh
10. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection 2020 Inglés Daniel P. Oran, Eric J. Topol
11. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 343-6.
12. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-936.
13. The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 global cases. Accessed March 30, 2020.
14. Comparison of Epidemiological Variations in COVID-19 Patients Inside and Outside of China—A Meta-Analysis 2020 Ali Ahmed, Areeba Ali, Sana Hasan
15. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-22
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21

17. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020 May 11;9(5): E1417.
18. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus 2, 2020 Matthew P. Cheng, Jesse Papenburg, Michaël Desjardins, Sanjat Kanjilal, Caroline Quach P. Yansouni [10.7326/m20-1301](https://doi.org/10.7326/m20-1301) *Annals of Internal Medicine*
19. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure 2020 Inglés Lauren M. Kucirka, Stephen A. Lauer, Oliver Laeyendecker, Denali Boon, Justin Lessler
20. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications 2020 Steven Woloshin, Neeraj Patel, Aaron S Kessel [10.1056/nejmp2015897](https://doi.org/10.1056/nejmp2015897) *New England Journal of Medicine*
21. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019- nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. p.10.
22. Coronavirus screening test developed at Johns Hopkins. Baltimore, USA: Johns Hopkins Medicine; 2020.
23. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients 2020 Yifei Chen, Liangjun Chen, Qiaoling Deng, Guqin Zhang, Kaisong Wu, Lan Ni, Yibin Yang, Bing Liu, Wei Wang, Chaojie Wei, Jiong Yang, Guangming Ye, Zhenshun Cheng [10.1002/jmv.25825](https://doi.org/10.1002/jmv.25825) *Journal of Medical Virology*
24. Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395, 1033–1034 (2020).
25. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic

Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. 2020InglésScott Simpson, Fernando U. Kay, Suhny Abbara, Sanjeev Bhalla, Jonathan H. Chung, Michael Chung, Travis S. Henry, Jeffrey P. Kanne, Seth Kligerman, Jane P. Ko, Harold Litt

26. The Radiology Assistant: CO-RADS classification. (2020). RADIOLOGY ASSISTANT. <https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19/corads-classification>
27. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms 2020Sergio Giuseppe Vancheri, Giovanni Savietto, Francesco Ballati, Alessia Maggi, Costanza Canino, Chandra Bortolotto, Adele Valentini, Roberto Dore, Giulia Maria Stella European Radiology
28. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 2020InglésBin Cao, Yeming Wang, Danning Wen, Wen Liu, Jingli Wang, Guohui Fan, Lianguo Ruan, Bin
29. Lopinavir-ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit: Risk of Bradycardia 2020 Christophe Beyls, Arrhythmia and Electrophysiology
30. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial 2020Ivan Fan-Ngai Hung, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, Raymond Liu, Chak-Sing Lau, Kwok-Hung Chan, Kelvin Kai-Wang to, Kwok-Yung.The Lancet
31. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? 2020Eric A Coomes, Hourmazd Haghbayan10.1093/jac/dkaa171Journal of Antimicrobial Chemotherapy
32. Update Alert: Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination with Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19? Living Practice Points from the American College of Physicians 2020InglésAmir Qaseem, Jennifer Yost, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta, Matthew C. Miller, George M. Abraham, Adam J. Obley, Mary Ann Forcica, Janet A. Jokela, Linda L. Humphrey

33. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis 2020 Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Pate. *The Lancet*
34. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report 2020 John H. Beigel, Kay M. Tomashek, Lori E. Dodd, Aneesh K. Mehta, Barry S. Zingman, Andre C. Kalil, Elizabeth Hohmann Mat Makowski, Anu Osinusi, Seema Nayak, H. Clifford Lane. [10.1056/nejmoa2007764](https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764) *New England Journal of Medicine*
35. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report 2020 [10.1056/nejmoa2021436](https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436) *New England Journal of Medicine*
36. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study 2020 Inglés Giovanni Guaraldi, Marianna Meschiari, Alessandro Cozzi-Lepri, Jovana Milic, Roberto Tonelli, Marianna Menozzi, Erica Franceschini, Gianluca Cuomo,
37. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;
38. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Guía Para El Cuidado Crítico De Pacientes Adultos Graves Con Coronavirus (Covid-19) En Las Américas. 2020;1–67
39. Convalescent plasma therapy in the treatment of COVID Practical considerations: Correspondence 2020 Amin Islam, Shafquat Rafiq, Sabina Karim, Ismail Laher, Harunor Rashid [10.1016/j.ijssu.2020.05.079](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.05.079) *International Journal of Surgery*
40. Kang H, Zhao Z, Tong Z. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Immunocompromised Subjects With Acute Respiratory Failure. *Respir Care* 2020

41. Liu Q, Gao Y, Chen R, Cheng Z. Noninvasive ventilation with helmet versus control strategy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Crit Care* [Internet]. 2016; 20:265. Available
42. Grieco DL, Menga LS, Raggi V, Bongiovanni F, Anzellotti GM, Tanzarella ES, et al. Physiological comparison of highflow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):303–12. 27. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J.
43. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care* 2020;10 :37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232685>
44. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors 2020 Mario Gennaro Mazza, Rebecca De Lorenzo, Caterina Conte, Sara Poletti, Benedetta Vai, Irene Bollettini, Elisa Maria Teresa Melloni, Roberto Furlan, Fabio Ciceri, Patrizia Rovere-Querini, Francesco Benedetti 10.1016/j.bbi.2020.07.037 *Brain, Behavior, and Immunity*