



# COVID-19, SARS CoV-2

última actualización el 11 de agosto de 2021 a las 8:24 p. m. © Antimicrobial Therapy, Inc.

Coronavirus, SARS CoV-2, COVID-19

## Manejo de COVID-19

- **Nota importante de agosto de 2021 :**
  - Aparte de la hipertransmisibilidad y las cargas virales máximas elevadas, la comprensión actual de la infección por SARS-CoV-2 con la **variante Delta** predominante en la actualidad es muy limitada, aunque mejora a diario. Delta tiene muchas propiedades únicas. La mayor parte del conocimiento de los aspectos clínicos, epidemiológicos, terapéuticos y de diagnóstico de la infección y COVID-19 se basan en estudios realizados en la **era anterior a Delta y recomendaciones basadas en referencias que son anteriores a Delta y deben interpretarse en ese contexto**. Por supuesto, continuaremos actualizando la información y las recomendaciones de COVID-19 en función de los nuevos desarrollos.
- Consulte [Prevención COVID-19](#) para obtener información y vacunas autorizadas.

## Evaluación clínica inicial

- Persona sintomática con resultado positivo en la prueba (PCR o antígeno)
- La evaluación clínica inicial se centra en:
  - Factores de riesgo
    - Edad > 65 años, estado inmunodeprimido, obesidad (IMC  $\geq$  35), diabetes mellitus, enfermedad renal crónica
  - Posible disfunción de órganos que limitan el tratamiento (renal, hepática)
  - **Fecha de aparición de los síntomas, no fecha de la primera prueba positiva** (para determinar la duración de la enfermedad)
  - Gravedad de la enfermedad
  - Niño o adolescente, ver también MIS-C / MIS-A
- Refs: [Pautas de tratamiento NIH COVID-19](#) ; [N Engl J Med 2020; 382: 1708](#) ; [Lancet 2020; 395: 497](#) ; [JAMA 2020; 323: 1061](#) ; [JAMA 2020; 323: 1239](#) .

### Manejo de COVID-19

Evaluación clínica inicial  
Gravedad de la enfermedad

### Tratamiento

Principios generales de la terapia  
Recomendaciones basadas en la gravedad  
Regímenes recomendados, dosificación  
Evaluación de laboratorio sugerida, paciente hospitalizado  
Predictores de laboratorio: enfermedad grave, mal resultado  
Notas sobre los regímenes recomendados  
Consideraciones de mayordomía:

### Comentarios

Anticoagulación  
Otras terapias en estudio  
Otras terapias estudiadas: eficacia no mostrada  
Transmisión  
Mitigación / Cuarentena / Aislamiento  
Pruebas / diagnósticos  
Referencias

## Gravedad de la enfermedad

Gravedad	Indicadores
Asintomático	Sin síntomas
Enfermedad leve	Fiebre, tos, dolor de garganta, N / V, diarrea, pérdida del gusto u olfato pero sin disnea; saturación de O <sub>2</sub> normal y radiografía de tórax normal
Enfermedad moderada	Síntomas de enfermedad leve más evidencia de infección del tracto respiratorio inferior (examen y / o imagenología), saturación de O <sub>2</sub> $\geq$ 94% en aire ambiente
Enfermedad severa	Síntomas de enfermedad moderada pero saturación de O <sub>2</sub> <94%, PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares > 50%
Enfermedad crítica	Síntomas de enfermedad grave pero intubado con insuficiencia respiratoria, choque séptico y / o disfunción multiorgánica

# Tratamiento

## Principios generales de la terapia

- Diagnóstico precoz de COVID-19
- Nota importante: la fecha de **aparición de los primeros síntomas** determina la toma de decisiones sobre el tratamiento ( **no** la fecha de la primera prueba positiva).
- Dos etapas de la enfermedad:
  - Día 1-10: **replicación viral activa**
    - Las terapias antivirales tienen más probabilidades de ser eficaces en esta etapa temprana
      - Por ejemplo, Remdesivir, anticuerpos monoclonales antivirales y plasma de convalecencia
    - No recomendado: corticosteroides sistémicos y otros inmunomoduladores (p. Ej., Inhibidores de IL-6)
      - Es poco probable que sea beneficioso, puede ser perjudicial, puede prolongar el período de replicación viral.
  - Día 8-14 o más: **disfunción inmunológica** (p. Ej., Compromiso respiratorio, otra enfermedad grave)
    - Las terapias antivirales son menos efectivas, y quizás ineficaces, en esta etapa de la enfermedad.
    - Los corticosteroides y otros inmunomoduladores **probablemente sean beneficiosos para las personas con enfermedad grave**

## Recomendaciones basadas en la gravedad

Entorno, gravedad de la enfermedad, riesgo de progresión	Terapia	Comentarios
No hospitalizado u hospitalizado, asintomático	Ninguno recomendado	Seguimiento clínico estrecho
No hospitalizado, enfermedad leve a moderada, NO con alto riesgo de progresión de la enfermedad	Ninguno recomendado. NO se recomienda dexametasona	Seguimiento clínico estrecho
No hospitalizado, enfermedad de leve a grave, alto riesgo de progresión de la enfermedad	Anticuerpo monoclonal: ( <u>Casirivimab</u> + <u>Imdevimab</u> ) o <u>Sotrovimab</u> Alternativa: plasma de convalecencia NO se recomienda dexametasona  ( <u>Bamlanivimab</u> + <u>Etesevimab</u> ) no tan activo frente a la variante Delta (no usar).	Se prefiere mucho el anticuerpo monoclonal al plasma convaleciente. Debe administrarse lo antes posible en el curso de la enfermedad; no se recomienda después del día 7 al 9 de síntomas, ya que es poco probable que sea eficaz. Sotrovimab es una preparación de anticuerpo único y puede no tener la misma cobertura que otras dos preparaciones de Ab monoclonales
Enfermedad leve hospitalizada (sin enfermedad del tracto respiratorio inferior). Paciente con alto riesgo de progresión de la enfermedad	Anticuerpo monoclonal si es admitido por motivos distintos a COVID-19 Alternativa: plasma de convalecencia NO se recomienda dexametasona	Se prefiere mucho el anticuerpo monoclonal al plasma convaleciente. Debe administrarse lo antes posible en el curso de la enfermedad; no lo dé después del día 7 al 9 de síntomas.
Enfermedad moderada, hospitalizada (evidencia de enfermedad del tracto respiratorio inferior) sin necesidad de O2 suplementario. Paciente con alto riesgo de progresión de la enfermedad.	<u>Remdesivir</u> NO se recomienda dexametasona	Se puede usar plasma de convalecencia si aparecen $\leq 3$ días de síntomas, pero el beneficio no está claro (ver Comentarios a continuación).
La enfermedad grave hospitalizada ( saturación de O2 <94% y / o PaO2 / FiO2 <300) requiere O2 suplementario.	<u>Remdesivir</u> + <u>Dexametasona</u> $\pm$ <u>Tocilizumab</u>	En pacientes que no pueden recibir dexametasona, utilice como alternativa <u>Baricitinib</u> (más <u>Remdesivir</u> ); consulte las <u>Notas sobre los regímenes recomendados para el uso de tocilizumab</u> .

**Enfermedad crítica hospitalizada: requiere ventilación mecánica o ECMO**

Dexametasona ± Remdesivir ± Tocilizumab

Beneficio de Remdesivir no probado, pero recomendado por algunas autoridades  
 Considere un bloqueador del receptor de IL-6 en las primeras 24 horas de ingreso a la UCI (está bien usar con Remdesivir y dexametasona, no se recomendaría junto con Baricitinib)  
 En pacientes que no pueden recibir dexametasona, considere Baricitinib . Consulte las Notas sobre los regímenes recomendados para el uso de tocilizumab.

- **En pacientes ambulatorios** : terapia complementaria con acetaminofén, ibuprofeno (o naproxeno), guaifenesina, ondansetrón, lmodium, albuterol inhalado, esteroide inhalado, bloqueador H2 y / o medicamentos para dormir (p. Ej., Melatonina) según sea necesario
- Para el uso de **anticoagulantes** y **otras terapias** en estudio y / o terapia que no se recomienda, ver Comentarios.

## Regímenes recomendados, dosificación

Tratamiento	Escribe	Dosis / duración	Indicación	Comentarios
<b><u>Remdesivir</u></b>	Antivírico	Adultos (peso > 40 kg): dosis de carga de 200 mg IV el día 1, luego dosis de mantenimiento diaria de 100 mg IV. Infundir cada dosis durante 30-120 min. Pediátrico (peso 3,5 - 40 kg): dosis de carga de 5 mg / kg el día 1, luego dosis de mantenimiento de 2,5 mg / kg Duración: 5 días si no está en ventilación / ECMO. Si no hay mejoría clínica a los 5 días, extiéndalo a 10 días. 10 días para pacientes en ventilación mecánica / ECMO	Pacientes hospitalizados con enfermedad grave. Considere también en pacientes con enfermedad moderada y crítica.	
<b>Dexametasona</b>	Antiinflamatorio	6 mg una vez al día IV o VO x 10 días para pacientes con oxígeno suplementario o ventilación mecánica	Pacientes hospitalizados con enfermedad grave y crítica	NO SE RECOMIENDA a menos que el paciente reciba oxígeno suplementario
<b><u>Baricitinib</u></b>	Antiinflamatorio (inhibidor de JAK)	4 mg por vía oral al día (hasta 14 días) + <u>Remdesivir</u> 200 mg el día 1, luego 100 mg IV al día durante hasta 10 días.	Pacientes hospitalizados con enfermedad grave y crítica que no pueden tolerar los corticosteroides	Solo debe usarse en la rara situación en la que no se pueden usar corticosteroides (ver Comentarios)
<b><u>Bamlanivimab + Etesevimab</u></b>	Antiviral (anticuerpo monoclonal)	( <u>Bamlanivimab</u> 700 mg + <u>Etesevimab</u> 1400 mg) coadministrado como una sola infusión en un entorno de atención médica.	Pacientes ambulatorios con enfermedad leve-grave con alto riesgo de progresión a enfermedad más grave y hospitalización	El beneficio es mayor si se administra temprano después de la aparición de los síntomas. <b>No lo use si se sospecha una variante Delta</b>
<b><u>Casirivimab + Imdevimab</u></b>	Antiviral (anticuerpo monoclonal)	Combinación de casirivimab + <u>imdevimab</u> (Regeneron) 1200 mg (casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg) infusión intravenosa única	Pacientes ambulatorios con enfermedad leve-grave con alto riesgo de progresión a enfermedad más grave y hospitalización o muerte.	El beneficio es mayor si se administra temprano después de la aparición de los síntomas. La dosis de cada anticuerpo se redujo a 600 mg el 3 de junio de 2021.

<b>Sotrovimab</b>	Antivírico (anticuerpo monoclonal)	Sotrovimab Administrado como 500 mg IV durante 30 minutos	Pacientes ambulatorios con enfermedad leve-grave con alto riesgo de progresión a enfermedad más grave y hospitalización	El beneficio es mayor si se administra temprano después de la aparición de los síntomas.
<b>Plasma de convalecencia</b>	Antivírico	Varios: transfusión única 250-700 ml o dos transfusiones de 200-500 ml administradas con 24 horas de diferencia	Si se usa, para pacientes hospitalizados con enfermedad leve a moderada con alto riesgo de progresión a una enfermedad más grave y no elegibles para combinaciones de anticuerpos monoclonales.	Utilice un título alto de anticuerpos administrado dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas para maximizar el posible beneficio (consulte las Notas sobre los regímenes recomendados).
<b>Tocilizumab</b>	Antiinflamatorio (inhibidor de IL-6)	8 mg / kg, peso corporal real hasta 800 mg, como una única infusión intravenosa con una segunda dosis 12-24 h más tarde si no hay mejoría	Paciente hospitalizado con enfermedad progresiva grave o crítica; El ensayo RECOVERY incluyó la inflamación sistémica, definida como PCR $\geq$ 75 mg / L, como criterio.	El beneficio probablemente sea mayor si se administra temprano, es decir, dentro de las 48 h de la hospitalización o <24 h después del ingreso en la UCI. Posible aumento del riesgo de infección, especialmente si se usa junto con corticosteroides: controle clínicamente para detectar infecciones secundarias bacterianas, micóticas y otras infecciones oportunistas.

## Evaluación de laboratorio sugerida, paciente hospitalizado

Cuándo	Que pedir
<b>Al ingreso hospitalario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBC con diferencial, troponina, LFT, Chem 10, CPK</li> <li>• Ferritina, PCR, LDH, dímero d, PT / PTT / fibrinog</li> <li>• Para la estratificación del riesgo (repita si el paciente se deteriora clínicamente): <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ LDH (repetir diariamente si está elevado)</li> <li>◦ Troponina</li> <li>◦ ECG basal</li> </ul> </li> <li>• Serologías virales (a menos que se hayan verificado recientemente): <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ VIH</li> <li>◦ Anticuerpo del VHC</li> <li>◦ Anticuerpo de superficie del VHB, anticuerpo de núcleo y antígeno de superficie</li> </ul> </li> <li>• Si está clínicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hemocultivos x 2, cultivo de esputo, AU con reflejo al cultivo y antígeno de estreptococo / legionella en orina</li> <li>◦ <math>\beta</math>-HCG para mujeres en edad fértil</li> </ul> </li> </ul>
<b>Laboratorios diarios recomendados (hasta que se estabilice)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBC con diff (especialmente recuento total de linfocitos)</li> <li>• Panel metabólico completo</li> <li>• CPK (creatina quinasa)</li> <li>• PCR primera semana de hospitalización; marcadores inflamatorios difíciles de interpretar después de 1 semana</li> </ul>

<b>Recomendado cada dos días (todos los días si está elevado o pt en la UCI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PT / PTT / fibrinógeno</li> <li>• Dímero D</li> </ul>
<b>Radiología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografía de tórax portátil al ingreso; Imágenes adicionales basadas en la evaluación, preocupación por una infección bacteriana secundaria, embolia pulmonar, etc.</li> </ul>

## Predictores de laboratorio: enfermedad grave, mal resultado

- Disminución del recuento absoluto de linfocitos.
  - Relación entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos > 3,5
- CPK elevado, PCR, ferritina, dímero D, LDH, troponina, PT
- Trombocitopenia
- LFT 5 veces el límite superior de lo normal
- Lesión renal aguda
- Véase [Lancet 2020; 395: 1054](#) .

## Notas sobre los regímenes recomendados

- **Remdesivir**
  - **Eficacia demostrada en pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria: no se ha demostrado ningún beneficio para aquellos que requieren alto flujo de oxígeno, ventilación no mecánica, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea**
    - Ensayo aleatorizado controlado con placebo que muestra un tiempo de recuperación más corto en comparación con la atención estándar ( [N Engl J Med.2020; 383: 1813-1826](#) ).
- **Dexametasona**
  - **Eficacia demostrada en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario**
    - El ensayo RECOVERY (ver [N Engl J Med. 2021; 394: 755](#) ) encontró una menor mortalidad a los 28 días en pacientes tratados con dexametasona en comparación con la atención habitual. La dexametasona redujo las muertes en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y en pacientes que recibieron oxígeno suplementario sin ventilación mecánica invasiva, pero ningún beneficio en la mortalidad y posibles daños en pacientes que no recibieron apoyo respiratorio suplementario o de otro tipo en el momento de la aleatorización.
    - El metanálisis ( [JAMA 2020; 324: 1330](#)) de siete ensayos controlados aleatorios recientes de esteroides (3 dexametasona, 3 hidrocortisona, 1 metilprednisolona) para pacientes con COVID-19 en estado crítico encontró una mejor supervivencia a los 28 días en aquellos tratados con corticosteroides sistémicos. El beneficio de supervivencia fue impulsado en gran medida por la dexametasona.
- **Anticuerpos monoclonales**
  - **Es más probable que sea eficaz en los días 1 a 10 desde el inicio de los síntomas en pacientes ambulatorios**
  - Autorización de uso temprano por parte de la FDA **solo** para **pacientes ambulatorios** que se definen como de alto riesgo de progresión, definidos como pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:
    - Índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35$
    - Enfermedad renal crónica
    - Diabetes
    - Enfermedad inmunosupresora
    - Edad  $\geq 65$  años
    - Edad  $\geq 55$  años y uno de los siguientes:
      - Enfermedad cardiovascular
      - Hipertensión
      - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica / otra enfermedad respiratoria crónica
    - Edad de 12 a 17 años y uno de los siguientes:
      - IMC  $\geq$  percentil 85 para su edad y sexo según el crecimiento de los CDC
      - Enfermedad de célula falciforme
      - Enfermedad cardíaca congénita o adquirida
      - Dependencia tecnológica relacionada con la medicina, por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva (no relacionada con COVID-19)
      - Asma, vías respiratorias reactivas u otra enfermedad respiratoria crónica que requiera medicación diaria para su control
  - **Casirivimab + Imdevimab (Regeneron)**
    - Combinación de dos anticuerpos monoclonales (casirivimab e imdevimab) diseñados para bloquear específicamente dos áreas de la 'proteína de pico' del SARS-CoV-2 y, por lo tanto, la infectividad del virus.

- La FDA emitió una carta de Autorización de uso de emergencia (EUA) el 21 de noviembre de 2020 (consulte también: [Carta médica del 28 de diciembre de 2020](#) ), actualizada el 3 de junio de 2021.
- Entre los pacientes seronegativos, la mediana del tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas (definido como síntomas que se vuelven leves o ausentes) fue de 13 días con placebo, de 6 a 8 días con la combinación monoclonal. Aquellos con cargas virales altas al inicio del estudio obtuvieron el mayor beneficio en términos de tiempo hasta el alivio de los síntomas.
  - Se produjeron eventos adversos graves en 2 pacientes con placebo, 1 paciente con dosis baja y ningún paciente con dosis alta. No hubo muertes en el juicio.
- **Bamlanivimab + Etesevimab (Lilly)**
  - Anticuerpos monoclonales IgG1 neutralizantes monoclonales que se unen a epítomos distintos pero superpuestos dentro del dominio de unión al receptor de la proteína de pico de SARS-CoV-2.
  - **No activo vs variante Delta.**
  - Autorización de uso temprano de la FDA para pacientes ambulatorios emitida el 10 de noviembre de 2020 para Bamlanivimab; ([Información de prescripción aquí](#); consulte también la [carta médica del 30 de noviembre de 2020](#) ) y para Etesevimab el 9 de febrero de 2021 ( [hoja informativa de la EUA y la FDA](#) )
  - **Datos de ensayos clínicos con pacientes**
    - BLAZE-1: [N Engl J Med. 28 de octubre de 2020; NEJMoa2029849](#) : Reducción de las hospitalizaciones y visitas a urgencias para los sujetos tratados con bamlanivimab (p. Ej., 1,6% en los que recibieron bamlanivimab frente al 6,3% de placebo), mejoría más rápida de los síntomas con bamlanivimab y un perfil de seguridad favorable. No hubo muertes en el juicio.
    - Ningún efecto significativo sobre la carga viral a menos que se use en combinación con un segundo anticuerpo monoclonal, Etesevimab ( [JAMA. 21 de enero de 2021; e210202](#) ).
  - **Pacientes hospitalizados** (ACTIV-3: [N Engl J Med.2020 Publicado en línea el 22 de diciembre; DOI: 10.1056 / NEJMoa2033130](#) ): El estudio terminó por recomendación de la junta de monitoreo de datos y seguridad debido a la inutilidad en el cumplimiento de los resultados primarios de eficacia del tiempo puntuaciones de resultados ordinales y de recuperación a los 5 días.
- **Sotrovimab (GSK)**
  - Anticuerpo monoclonal IgG1-kappa anti-SARS-CoV-2
  - Similar a Bamlanivimab + Etesevimab y Casirivimab + Imdevimab, pero Sotrovimab es una preparación de anticuerpo único (no combinación)
  - Autorización de uso anticipado de la FDA de EE. UU. El 26 de mayo de 2021
  - Indicaciones de uso ~ idénticas a los otros anticuerpos EUA anteriores
  - No indicado para pacientes hospitalizados
- **Inhibidores de la quinasa de Janus (JAK)**
  - **Baricitinib (Lilly)**
    - Inhibidor específico de JAK-1 y JAK-2.
    - EUA emitido por la FDA de EE. UU. El 19 de noviembre de 2020 basado en el ensayo ACTT-2 que mostró una mejora modesta cuando se administró en combinación con remdesivir en adultos y niños hospitalizados de  $\geq 2$  años con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o membrana extracorpórea oxigenación (ECMO)
      - El tiempo de recuperación mejoró en 8 días en el subconjunto de pacientes que recibieron ventilación no invasiva o dispositivos de oxígeno de alto flujo al inicio del estudio (10 días frente a 18 días).
      - La tasa de progresión hacia la muerte o la ventilación invasiva fue menor en el grupo de terapia combinada (12,2% frente a 17,2%; razón de tasas, 0,69; IC del 95%, 0,50 a 0,95).
      - Tendencia hacia una menor mortalidad a los 28 días en el grupo de terapia combinada.
      - **Los pacientes fueron excluidos del ensayo si estaban recibiendo corticosteroides:** los riesgos y beneficios del baricitinib frente a la dexametasona se desconocen y requerirán más estudios. En consecuencia, se prefiere remdesivir más dexametasona sobre baricitinib + remdesivir, que debe usarse solo en situaciones en las que no se pueden usar corticosteroides.
- **Plasma de convalecencia**
  - **La eficacia es incierta, es más probable que sea eficaz en pacientes con una etapa temprana de la enfermedad y con riesgo de progresión a una enfermedad grave** ( consulte [Medicina de cuidados intensivos DOI: 10.1097 / CCM.0000000000005068](#) ).  
**Anticuerpo monoclonal, si está disponible, preferido al plasma de convalecencia**
    - Tasa más baja de enfermedad respiratoria grave observada en adultos mayores (de 75 años o más y de 65 a 74 años para aquellos con una afección coexistente para la progresión a una enfermedad grave) con la administración de títulos altos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2). pico de proteína IgG título > 1: 1000) plasma convaleciente dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas en comparación con placebo en un ensayo aleatorizado ( [N Engl J Med.2021; 384: 610](#) ). Un estudio observacional ( [N Engl J Med 2021; 384: 1015](#) ) encontró resultados similares con una mortalidad mejorada en pacientes tratados con plasma convaleciente de anticuerpos anti-S de títulos altos dentro de los 3 días posteriores al diagnóstico; ningún beneficio en pacientes más jóvenes o con ventilación mecánica.

- El metanálisis ( JAMA 2021; 325: 1185 ) de 1060 pacientes en 10 ensayos aleatorizados no encontró beneficios en la mortalidad por todas las causas u otros resultados para el plasma convaleciente en comparación con el placebo o la atención estándar.
- **Antagonistas del receptor de IL-6**
  - **Tocilizumab**
    - Las pautas más recientes de la IDSA hacen una **recomendación condicional** , evidencia de baja certeza, para el uso de **tocilizumab** además de la atención estándar, incluidos los corticosteroides, para la enfermedad progresiva grave o crítica en pacientes con neumonía COVID-19. (Enlace a la revisión de estudios de inhibidores de IL-6 publicada más recientemente por la IDSA [aquí](#) .) Las pautas revisadas de los NIH hacen recomendaciones similares. **El tocilizumab debe administrarse solo en combinación con dexametasona** (u otro corticosteroide en una dosis equivalente). Se **debe evitar el uso de tocilizumab en pacientes con cualquiera de los siguientes**: (1) inmunosupresión significativa, particularmente en aquellos con antecedentes de uso reciente de otros fármacos inmunomoduladores biológicos; (2) alanina transaminasa > 5 veces el límite superior de lo normal; (3) alto riesgo de perforación gastrointestinal; (4) una infección viral grave, no controlada, bacteriana, fúngica o no relacionada con el SARS-CoV-2; (5) recuento absoluto de neutrófilos <500 células /  $\mu$ l; o (6) recuento de plaquetas <50.000 células /  $\mu$ L.
    - Resultados de ensayos clínicos:
      - Roche anunció [en un comunicado de prensa](#) que su tocilizumab de fase III no cumplió con su criterio de valoración principal (escala ordinal de 7 categorías basada en la necesidad de requerimientos de oxígeno suplementario y cuidados intensivos y / o uso de respirador) en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave. neumonía asociada.
      - El ensayo aleatorizado doble ciego de fase III ( [N Engl J Med. 2020; 383: 2333](#) ) de tocilizumab comparado con placebo para pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con COVID-19 confirmado no encontró diferencias en la intubación o muerte, empeoramiento de la enfermedad; o tiempo para suspender el oxígeno suplementario.
      - El ensayo controlado aleatorio ( [N Engl J Med.2021; 384: 20](#) ) de tocilizumab versus placebo para pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 encontró que tocilizumab redujo la probabilidad de progresión al resultado combinado de ventilación mecánica o muerte, pero no mejoró la supervivencia.
      - Ensayo internacional aleatorio, multifactorial y de plataforma adaptativa ( [NEJM 2021, 25 de febrero; NEJMoa2100433. Doi: 10.1056 / NEJMoa2100433](#) ) de pacientes de la UCI que recibieron soporte de oxígeno con cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o mecánica, o soporte presor reportaron mejores resultados, incluida la mortalidad con **tocilizumab** (353 pacientes).
      - RECOVERY prueba de etiqueta abierta (preimpresión en medRxiv, no revisados por pares) de 2022 pacientes aleatorizados a tocilizumab en comparación con 2094 pacientes aleatorizados a la atención habitual (el 82% de los pacientes en general estaban tomando corticosteroides sistémicos) informaron un beneficio en la mortalidad a los 28 días con tocilizumab, 596 muertes (29%) frente a 694 muertes (33%) (p = 0,007). El tocilizumab también aumentó la probabilidad de ser dado de alta con vida dentro de los 28 días del 47% al 54% (p <0 · 0001). Se observaron tendencias hacia el beneficio, que no alcanzaron significación estadística en la mayoría de los casos, en varios subgrupos de pacientes, incluidos aquellos que solo requerían oxígeno suplementario y ventilación no invasiva, pero no ventilación mecánica. Tocilizumab en combinación con corticosteroides redujo la mortalidad en comparación con los que recibieron corticosteroides y la atención habitual 457/1664 (27%) frente a 565/1721 (33%), RR = 0,80 (IC del 95%: 0,70 a 0,90)],
  - **Sarilumab**: Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi anunciaron en un [comunicado de prensa](#) que el ensayo controlado aleatorizado de fase 3 de EE. UU. De sarilumab agregado a la mejor atención de apoyo en comparación con la mejor atención de apoyo solo (placebo) no logró cumplir con sus criterios de valoración primarios y secundarios.

## Consideraciones de mayordomía:

- La neumonía bacteriana concomitante es **poco común** . Por lo tanto, no se recomienda la cobertura de rutina para la coinfección bacteriana.
- **Los pacientes hospitalizados** con neumonía COVID-19 pueden desarrollar neumonía bacteriana y fúngica **en el ámbito de la atención médica**
  - Tasa global de infección bacteriana del 7,1% con 3,5% de los pacientes infectados en el momento de la presentación y con 15,5% de los pacientes que desarrollan infecciones bacterianas secundarias durante el curso de la enfermedad ( [Clin Microbiol Infect 220; 22 de julio ; S1198-743X \(20\) 30423-7](#) )
  - El estudio de un solo centro de 4267 pacientes hospitalizados en la ciudad de Nueva York entre el 3/1/20 y el 4/28/20 ( [Infect Control Hosp Epidemiol 2020; 24 de julio, 1-13. Doi: 10.1017 / ice.2020.368](#) ) encontró que todas las bacterias y tasa de infección por hongos del 3,6% con infección sólo respiratoria en el 46%, sangre sólo en el 40%, ambas en el 14%. El 95% de los pacientes con cultivos respiratorios positivos fueron intubados. Hallazgos similares en un segundo estudio multicéntrico ( [Open Forum Infect Dis.2020 21 de diciembre; 8 \(1\): ofaa578](#) ).

## Comentarios

# Anticoagulación

- **Área de rápida evolución**

- Directrices de los NIH sobre terapia antitrombótica [aquí](#)
- Actualizaciones de ensayos clínicos a continuación
  - <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/full-dose-blood-thinners-decreased-need-life-support-improved-outcome-hospitalized-covid-19-patients>
  - <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>

## Otras terapias en estudio

- **Colchicina: eficacia no probada**

- El ensayo aleatorizado controlado con placebo (no revisado por pares, preimpreso en [medRxiv](#)) de pacientes no hospitalizados con COVID-19 comprobado o presunto no encontró diferencias estadísticamente significativas en el criterio de valoración principal compuesto de eficacia de muerte u hospitalización por COVID-19 en el análisis primario población, con un posible beneficio (4,6% frente a 6%) en un análisis de subpoblación de aquellos que dieron positivo por PCR para COVID-19.

- **Interferón beta 1-a: eficacia desconocida, no se recomienda fuera de un ensayo clínico.**

- El [comunicado de prensa](#) del 20 de julio de Synairgen anunció resultados positivos de un ensayo de fase II controlado con placebo de interferón beta inhalado.

- **Ivermectina: eficacia no probada: no se recomienda fuera de un ensayo clínico.**

- Datos limitados, en su mayoría inéditos y no revisados por pares.
- La empresa de fabricación (Merck) recomienda no usar ivermectina para el tratamiento de la enfermedad COVID-19

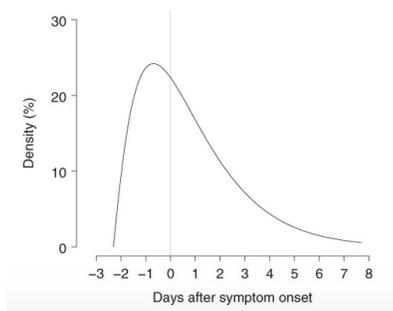
- **Inhibidores de IL-1: eficacia no probada, no se recomienda fuera de un ensayo clínico.**

## Otras terapias estudiadas: eficacia no mostrada

- **Cloroquina o hidroxicloroquina ± azitromicina: No se recomienda** en ningún entorno debido a la falta de eficacia y al riesgo de arritmia cardíaca grave y potencialmente mortal.
- **Inhibidores de la proteasa del VIH: no recomendados**, beneficio clínico no demostrado
- **Suplementos vitamínicos (B, C o D) o zinc**: No hay evidencia concluyente que respalde el beneficio.

## Transmisión

- Predominantemente gotitas, con menos frecuencia en el aire; las personas asintomáticas pueden transmitir infecciones
  - La transmisión a través del contacto con superficies u objetos contaminados (fómites) es baja (generalmente 1: 10,000) según la [Guía de los CDC del 5 de abril de 2021](#)
- **La máxima diseminación viral comienza antes de la aparición de los síntomas**, consulte la figura siguiente ([He et al, Nature en línea, 15 de abril de 2020](#) (extracto de la Figura 1c utilizado con autorización))



- **Se estima que el tiempo medio de incubación es de ~ 5 días después de la exposición** (rango de 4,1 a 7,0 días, pero tan corto como 36 horas).
- **Eliminación viral** (Referencias: [Nature.2020; 581 \(7809\): 465-469](#); [Lancet Infect Dis.2020; 20 \(5\): 565-574](#); [Nat Commun.2021 11 de enero; 12 \(1\): 267](#), [N Engl J Med.2021 27 de enero. Doi: 10.1056 / NEJMc2027040](#)):
  - Es poco probable que el virus infeccioso se aisle después de la primera semana desde el inicio de los síntomas, cayendo por debajo del 5% después de 2 semanas.
  - La eliminación de ARN viral analizado por RT-PCR de la saliva y las secreciones nasofaríngeas permanece alta durante aproximadamente 6 días, disminuye significativamente en la segunda semana de enfermedad y, por lo general, cesa después de 2-3 semanas.
- **Variantes emergentes de SARS CoV-2**
  - Consulte los [CDC](#) para obtener información actualizada sobre variantes emergentes e implicaciones para la eficacia de la vacuna y la posibilidad de reinfección.

- Las variantes alfa y beta son entre un 50 y un 60% más infecciosas que la cepa de tipo ancho original
- La variante delta es ~ 60% más infecciosa y transmisible que la cepa alfa (y, por extensión, ~ 90% más infecciosa que la cepa de tipo salvaje original)
- **Reinfección**
  - La reinfección representa <1% de los casos de COVID-19. Un estudio de cohorte observacional ( [The Lancet](#), publicado en línea el 17 de marzo de 2021 ) realizado en Dinamarca estimó que la inmunidad protectora de una infección previa por COVID-19 es de ~ 80% en general y ~ 47% en personas de 65 años o más. El efecto protector fue duradero con protección hasta 7 meses o más.

## Mitigación / Cuarentena / Aislamiento

- **Trabajo de máscaras:** reducción en la transmisión documentada en múltiples estudios, resumidos aquí ( [JAMA](#), febrero de 2021 ; [MMWR](#) 5 de marzo de 2021 )
- Orientación provisional de los CDC (actualizada el 29 de julio de 2021) sobre cómo **las personas completamente vacunadas** no necesitan ponerse en cuarentena si son asintomáticas, pero deben someterse a la prueba del día 3 al 5 después de la exposición y usar una máscara hasta que la prueba sea negativa.
  - Reanudar las actividades al aire libre sin usar máscaras o distanciarse físicamente, excepto en centros de atención médica, cuidados a largo plazo y correccionales; en refugios para personas sin hogar; o según lo exija el transporte público.
    - Las personas inmunodeprimidas que hayan sido completamente vacunadas deben consultar a sus médicos antes de renunciar a una mascarilla.
  - Reanudar los viajes nacionales y abstenerse de realizar pruebas antes o después del viaje o de ponerse en cuarentena después del viaje.
  - Abstenerse de realizar pruebas antes de salir de los Estados Unidos para un viaje internacional (a menos que el destino lo requiera) y abstenerse de la auto cuarentena después de regresar a los Estados Unidos
  - Abstenerse de la cuarentena después de una exposición conocida si es asintomático
  - Abstenerse de las pruebas de detección de rutina si es posible
- **Mandato de máscara federal de los CDC para transportes y centros de transporte** (expira el 13 de septiembre de 2021).
- **Cuarentena después de la exposición al COVID-19**
  - Orientación actualizada de los CDC (2 de diciembre de 2020) [aquí](#) .
    - 10 días sin pruebas y sin síntomas
    - 7 días con resultado negativo de la prueba (dentro de las 48 horas posteriores a la interrupción prevista) y sin síntomas
    - Las personas completamente vacunadas sin síntomas similares al COVID no necesitan ponerse en cuarentena después de una exposición a alguien con COVID-19 sospechado o confirmado; deben probarse entre 3 y 5 días después de la exposición (como se indica arriba).
    - Las personas completamente vacunadas aún deben monitorear los síntomas de COVID-19 durante 14 días después de una exposición. Si experimentan síntomas, deben aislarse de los demás, ser evaluados clínicamente para detectar COVID-19, incluida la prueba del SARS-CoV-2, si está indicado.
- **Aislamiento tras prueba positiva ± síntomas** . Consulte la Guía provisional de atención clínica de los CDC del 20 de julio de 2020 .
  - Para las personas que son COVID-19 positivas y sintomáticas a quienes se les indicó que necesitaran cuidados personales en el hogar (u hotel, dormitorio), el aislamiento puede suspenderse:
    - Después de 10 días desde el inicio de los síntomas y después de 24 horas desde la resolución de la fiebre (sin el uso de medicamentos para reducir la fiebre) y otros síntomas han mejorado
  - Para las personas que permanecen asintomáticas después de una RT-PCR positiva para el SARS CoV-2:
    - Después de 10 días desde la fecha de la prueba positiva
  - Ya no se recomienda una estrategia basada en pruebas para determinar cuándo finalizar el aislamiento domiciliario (excepto en situaciones específicas, es decir, inmunodeprimidos)
- **Regreso al trabajo para los proveedores de atención médica** después del COVID-19: consulte la [guía de los CDC](#) .
  - Enfermedad leve / moderada: 10 días desde el inicio de los síntomas + 24 horas desde la resolución de la fiebre (sin medicamentos para reducir la fiebre) + síntomas mejorados
  - Enfermedad grave: 20 días desde el inicio de los síntomas + 24 horas desde la resolución de la fiebre (sin medicamentos para reducir la fiebre) + síntomas mejorados

## Pruebas / diagnósticos

- **Recomendaciones para las pruebas** : consulte <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> .
  - Individuos asintomáticos con exposición reciente conocida o sospechada al SARS-CoV-2 para controlar la transmisión.
  - Personas con signos o síntomas compatibles con COVID-19
  - Personas asintomáticas sin exposición conocida o sospechada al SARS CoV-2 en entornos especiales que pueden provocar una propagación rápida (p. Ej., Centros de atención a largo plazo, centros correccionales / de detención, refugios para personas sin hogar, entornos de trabajo o vivienda en grupo)
  - Individuos seleccionados que se someten a pruebas para determinar la resolución de la infección (p. Ej., Estrategia basada en pruebas para el regreso temprano al trabajo para los proveedores de atención médica, pacientes inmunodeprimidos)

- Individuos que se someten a pruebas para fines de vigilancia de salud pública para el SARS-CoV-2
- **Pruebas de RT-PCR y amplificación de ácidos nucleicos**
  - Para el diagnóstico de infección activa por COVID-19 (consulte las Pautas de IDSA en <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics>; excelente revisión del estado actual de las pruebas de diagnóstico en *Ann Intern Med* 2020; 172 : 726;
  - **Muestra** : se prefiere un hisopo nasofaríngeo (NP) de las vías respiratorias superiores (consulte las pautas provisionales de los CDC (arriba) y *JAMA* 2020 11 de marzo. Doi: 10.1001 / jama.2020.3786 para obtener información sobre los diferentes tipos de muestras).
  - **Kits de prueba** : La FDA de EE. UU. Ha emitido cartas de Solicitud de uso de emergencia (EUA) para una lista cada vez mayor de pruebas de diagnóstico del SARS CoV-2 / COVID-19. La precisión y / o confiabilidad sigue siendo muy variable. Consulte la FDA para obtener detalles actualizados: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>
- **Pruebas de antígenos** (consulte la guía de los CDC y el sitio web de la FDA para obtener más detalles)
  - Las pruebas de antígeno detectan fragmentos de proteínas virales de proteínas de muestras recolectadas de la cavidad nasal utilizando hisopos.
  - Las pruebas de antígeno, realizadas en muestras de hisopos nasales o nasofaríngeos, son pruebas rápidas, relativamente económicas y en el punto de atención que pueden ser útiles para la detección en entornos congregantes de alto riesgo, en el diagnóstico de infección en personas expuestas a un caso conocido de COVID-19. y en el diagnóstico de infección en pacientes sintomáticos. La sensibilidad es menor que la RT-PCR; la especificidad es alta. Las pruebas rápidas de antígenos son más sensibles en personas que se someten a pruebas durante las primeras etapas de la infección, cuando la carga viral es generalmente más alta.
- **Pruebas serológicas (anticuerpos)** (consulte el [sitio web de la FDA](#) para obtener más detalles)
  - Directrices de la IDSA sobre pruebas serológicas de COVID-19 [aquí](#) .
  - Revisión Cochrane de pruebas serológicas [aquí](#) .

## Referencias

- [Pautas de tratamiento NIH COVID-19](#) .
- [Directrices de la IDSA sobre tratamiento y manejo de pacientes con COVID-19](#)
- [Guías de manejo clínico de la OMS \(25 de enero de 2021\)](#) y [Revisión terapéutica de la OMS](#)
- [Información de los CDC sobre el coronavirus](#)
- [Información de la OMS sobre el coronavirus](#)