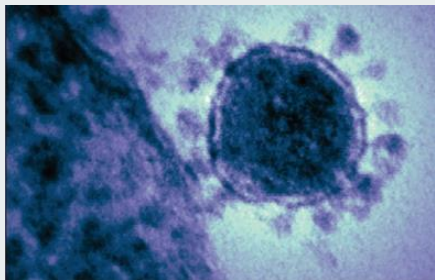


COVID-19

WEBINAR 14 ABRIL



COVID-19

SARS-CoV-2

José María Molero García
GdT Enf. Infecciosas semFYC, SoMaMFyC

Javier Arranz Izquierdo
GdT Enf. Infecciosas semFYC, Ibamfyc

Jesús Redondo Sánchez
GdT Enf. Infecciosas SoMaMFyC

Declaración de actividades personales/profesionales

No existe ninguna actividad personal y/o profesional realizada en los 3 últimos años que pueda generar conflicto de intereses con esta actividad en los ponentes

Los ponentes no son retribuidos por esta actividad reciben retribución



Contenido



Datos epidemiológicos actuales

- Descripción de los casos en España
- Transmisibilidad
- Pacientes pre sintomáticos y asintomáticos

Novedades en la patogénesis: importancia de mecanismo inflamatorio

Manifestaciones clínicas:

- Principales manifestaciones clínicas
- Manifestaciones clínicas no respiratorias

Manejo de la morbilidad asociada

Métodos diagnósticos microbiológicos:

- Tipo de pruebas microbiológicas
- Características indicación de las pruebas diagnósticas

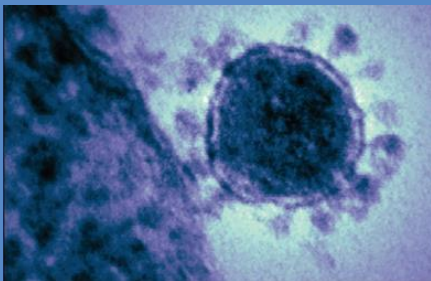
Medidas terapéuticas: estado actual de las diferentes opciones terapéuticas: antivirales, antiinflamatorios

Seguimiento post-alta hospitalaria

Medidas de salud Pública para el control de la infección

Evidence

fake news
PROOF



COVID-19

Epidemiología

Perfil de casos SARS-CoV2 notificados en España

169.496 casos de COVID-19 en España

- Ligerο predominο de mujeres en cuanto a números de casos: 52,2%.
- **Varones:** mayor tasa de hospitalizaciones (1,5:1), ingreso en UCI (2,5:1) y muerte (:75,1)
- Edad media:: **60 años (46-75)**. 58 (44-75) en mujeres y 62 (49-76) en varones
- 48,7% hospitalizados de confirmados
- **Neumonía** : 59,5%
- Necesidad de *ventilación mecánica* :7%
- **Letalidad** : 7,6%
- Prevalencia de **enfermedad de base**:
 - 45% en los casos no hospitalizados
 - 75% en los casos hospitalizados
 - 78% en los ingresados en UCI
 - 95% en los fallecidos
- **A medida que aumenta la gravedad:** mayor porcentaje de hombres y de enfermedad de base
- **18,5% de los casos notificados son trabajadores sanitarios** (26 M vs 10,2% H).

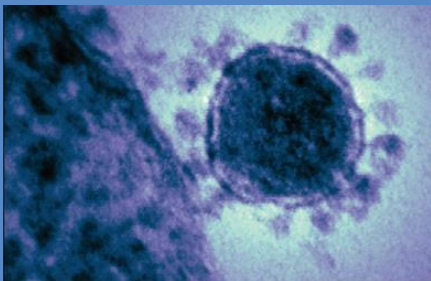


Mujeres

Grupo de edad (años)	Casos totales N	Hospitalizados N (%)	UCI N (%)	Defunciones N (%)
<2	69	41 (59,4)	5 (7,2)	2 (2,9)
2-4	32	9 (28,1)	1 (3,1)	0 (0,0)
5-14	153	30 (19,6)	1 (0,7)	0 (0,0)
15-29	3975	472 (11,9)	19 (0,5)	6 (0,2)
30-39	6518	1032 (15,8)	47 (0,7)	14 (0,2)
40-49	9369	1980 (21,1)	96 (1,0)	35 (0,4)
50-59	11369	3223 (28,3)	224 (2,0)	79 (0,7)
60-69	8671	4135 (47,7)	358 (4,1)	241 (2,8)
70-79	7507	4969 (66,2)	362 (4,8)	701 (9,3)
≥80	11348	5922 (52,2)	59 (0,5)	2241 (19,7)
Total	59196	21825 (36,9)	1172 (2,0)	3319 (5,6)

Hombres

Grupo de edad (años)	Casos totales N	Hospitalizados N (%)	UCI N (%)	Defunciones N (%)
<2	99	61 (61,6)	9 (9,1)	2 (2,0)
2-4	32	8 (25,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
5-14	150	24 (16,0)	3 (2,0)	0 (0,0)
15-29	2174	439 (20,2)	27 (1,2)	8 (0,4)
30-39	4245	1180 (27,8)	95 (2,2)	18 (0,4)
40-49	7544	3020 (40,0)	270 (3,6)	62 (0,8)
50-59	9682	4888 (50,5)	571 (5,9)	178 (1,8)
60-69	10127	6311 (62,3)	937 (9,3)	554 (5,5)
70-79	10402	7646 (73,5)	895 (8,6)	1685 (16,2)
≥80	9494	6422 (67,6)	81 (0,9)	2817 (29,7)
Total	54172	30014 (55,4)	2894 (5,3)	5325 (9,8)



COVID-19

Transmisión

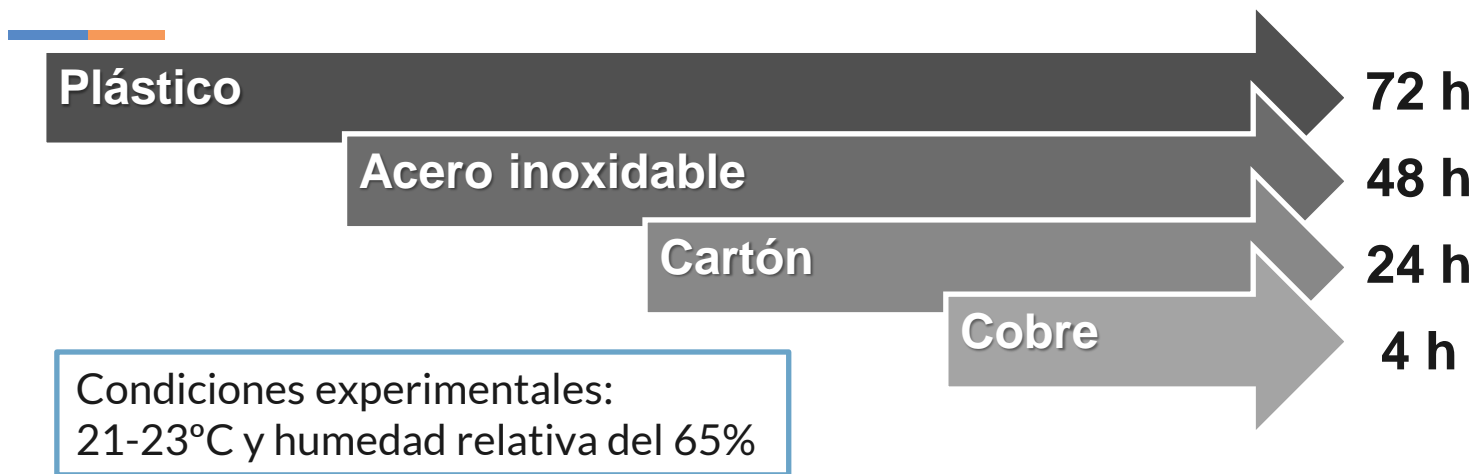
SARS-CoV-2: Mecanismo de transmisión humano-humano

- **Contacto directo :**
 - **Gotas respiratorias > 5 micras** (se transmiten a distancias de hasta 2 metros)
 - **Manos o fómites contaminados** con secreciones , seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos
- **Transmisión aérea o por aerosoles**
 - No demostrada en el brote de SARS-CoV-2 en China
 - Posible : durante la realización de procedimientos médicos invasivos del tracto respiratorio
- No existe evidencia de transmisión por heces
- Casos asintomáticos: poca relevancia en la dinámica de la transmisión

[Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Versión 4 de abril 2020 MSCBS. CCAES.MSCB. 2020.](#)

[Casella M, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus \(COVID-19\) \[Updated 2020 Mar 8\]. In: StatPearls \[Internet\]. Treasure Island \(FL\): StatPearls Publishing; 2020 Jan](#)

Permanencia del SARS-CoV-2 en aerosol y fómites



Puede permanecer viable e infeccioso en aerosoles durante varias horas y en superficies de hasta días
Vida media en aerosol: 2,7 horas

[Doremalen N van, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 \(SARS-CoV-2\) compared to SARS-CoV-1. medRxiv \[Internet\].;2020.03.09.20033217](#)

Datos de transmisibilidad del SARS-CoV2

- SARS-CoV2 $R_0 = 2,2$ (1,4-3,9) y $5,7$ (3,8-8,9) [Wuhan]
- Tasa de ataque (sin medidas de contención): 30%-60%
- Tasa de transmisión intrafamiliar: ~ 10-15%
- Tasa de ataque entre contactos cercanos : ~ 10%
- Serial Interval (T° entre contagios de cadena) ~ 4-5 días
- Casos asintomáticos y presintomáticos
 - Escasa importancia de transmisión en asintomáticos
 - Fase presintomáticos : 45%-62% de transmisión a Inicio 1-3 días antes del inicio de síntomas

Infección	R_0 (días)
Sarampión	12-18
VIH	4-11
Gripe "Española" (1918)	3-4
SARS-CoV	2-3
SARS-CoV2	1-3
Ébola	1-2
Gripe estacional	1,3-1,5
MERS	0,7

Asintomáticos: cargas virales similares a sintomáticos en nasofaringe

[ECDC. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. 31 January 2020. ECDC: Stockholm; 2020.](#)

[Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19 04.04.2020. CCAES. MSCBS. 2020](#)

[Imperial College London, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. News / COVID-19—report 3: transmissibility of 2019-nCoV. 2020. Feb 21, 2010.](#)

[Du Z, et al\]. Emerg Infect Dis. 2020;26\(6\):10.3201/eid2606.200357.](#)

Infección asintomática

- Proporción relativamente baja, pero desconocida
 - Japón (18 %) [crucero Diamond Princess]
 - China: 1,2%
- Más frecuentes en niños
- No importante impulsor de la transmisión
- Presencia de SARS-Cov2 en la saliva

[WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) 2020](#)
[Wu Z, et al. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648](#)

Transmisión en la etapa pre-sintomática de la infección

- Transmisión en periodo presintomática estimada: **48%-62%**
- Inicio 1-3 días antes del inicio de síntomas

Ganyani T, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. medRxiv. 2020:2020.03.05.20031815.
[Sanche S, et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerg Infect Dis. 2020](#)

Carga viral SARS-CoV-2

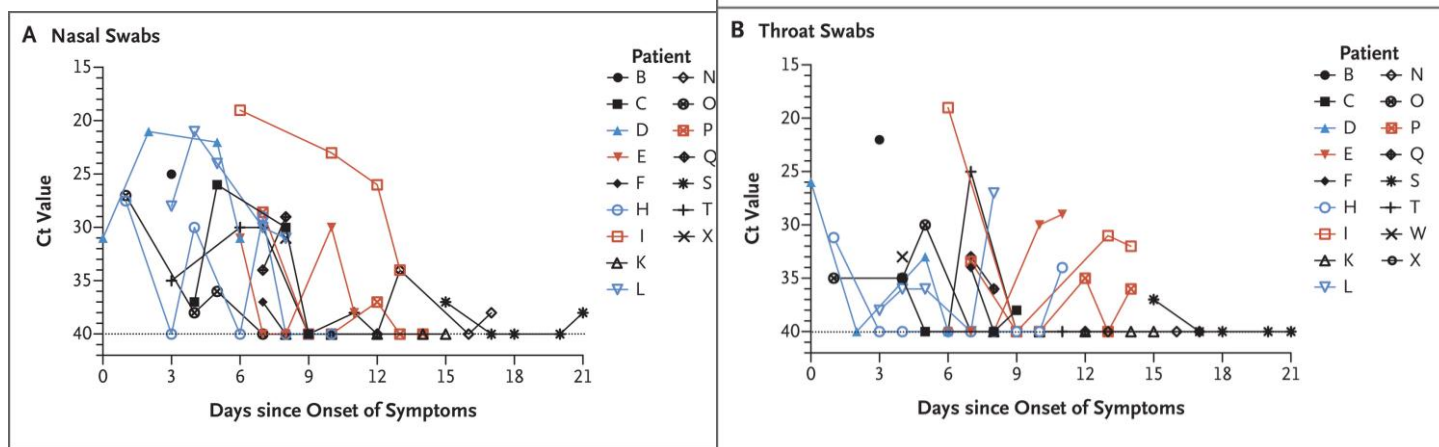
Máximas: 5-6 días después del inicio de los síntomas



Baja significativamente o desaparece: día 10



Más altas detectadas en la nariz que en la garganta.



Zou L, et al. N Engl J Med. 2020;382(12):1177-1179.

Pan Y, et al. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30113-4

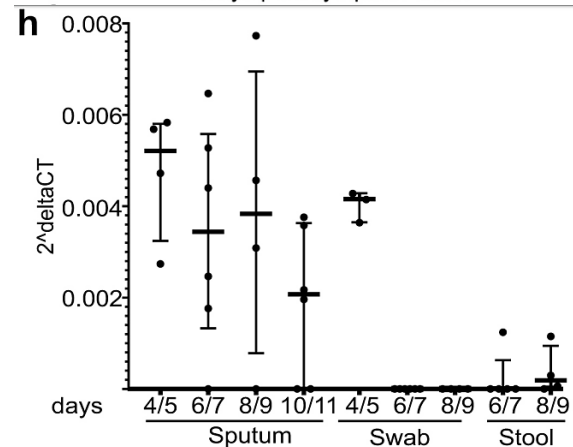
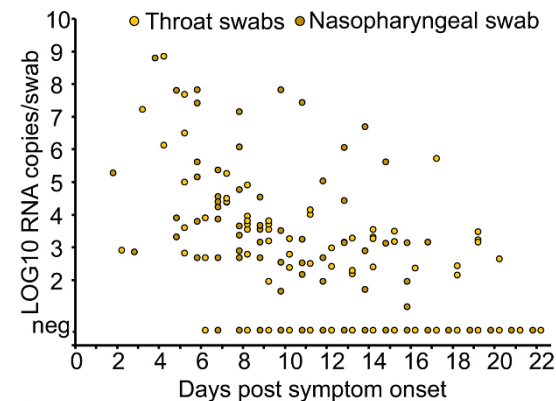
Replicación activa del virus en tracto respiratorio superior

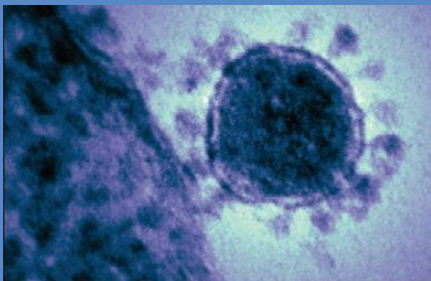
- SARS.CoV2 tropismo a la garganta
- **Replicación activa en vía respiratoria superior durante 1ª semana de síntomas (máxima en 5 días)**
- Replicación faríngea independiente de la pulmonar
- ARN detectable : hasta 2 semanas en los frotis de garganta y 3-6 semanas en esputo y heces
- Posibilidad de transmisión pre/oligosintomática

Seroconversión:

- 50% en 7 días
- Total en 14 días (no seguida por una disminución rápida de la carga viral)

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. *Virological assessment of hospitalized patients with*. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2196-x. doi:10.1038/s41586-020-2196-x

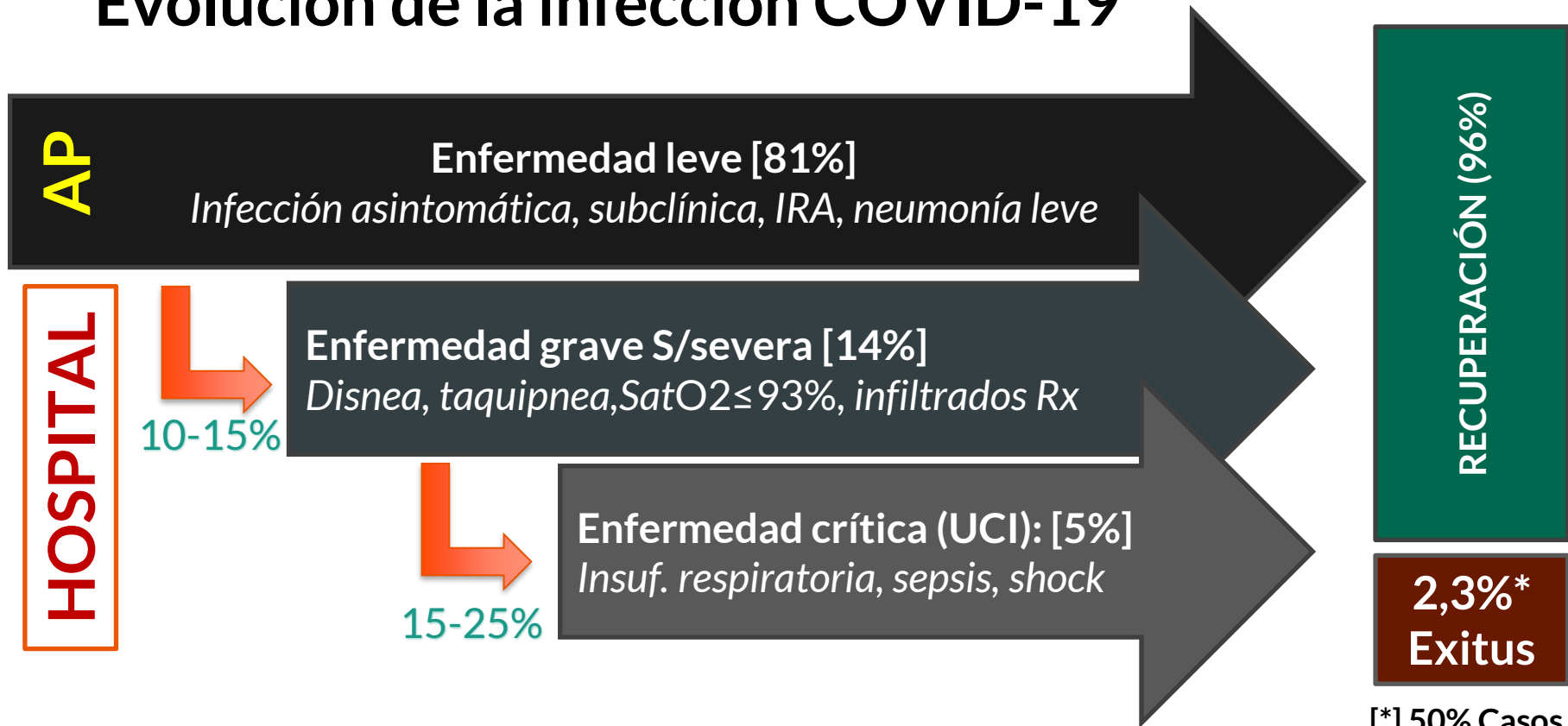




COVID-19

Información clínica

Evolución de la infección COVID-19



[WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) 2020](#)

[Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\)](#)

[Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention . JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648](#)

[*] 50% Casos críticos fallecen

Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China

Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention

72314 Casos al 11/02/2020

Casos confirmados: 62%
Casos sospechosos: 22%
Casos diagnosticados: 15%
Casos asintomáticos: 1%

Distribución de edad (N = 44672)

<10 años: 1%
10-19 años: 1%
20-29 años: 8%
30-79 años: 87%
≥80 años: 3%

Espectro de la enfermedad (N = 44415)

Leve: 81%
Grave: 14%
Crítico: 5%

Tasa de letalidad: 2.3%

70 a 79 años: 8%
≥80 años: 14.8%
Críticos: 49.0%

Sanitarios infectados: 3.8% (1716 de 44672)

63% en Wuhan (1080 de 1716)
14,8% de los casos graves o críticos
5 muertes

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648

Cuadros clínicos

Cuadro clínico	Hallazgos
Infeción respiratoria leve	Radiografía normal
Neumonía no grave	CURB <2, Sa O ₂ >90%
Neumonía grave	Sa O ₂ < 90% p FR o Fallo Fallo de ≥1 órgano
Distrés respiratorio agudo (SDRA)	<p>Infiltrados pulmonares bilaterales + déficit de oxigenación (SpO₂ / FiO₂ ≤ 315)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leve: 200 mmHg < PaO₂ / FiO₂ ≤ 300 mmHg • Moderado: 100 mmHg < PaO₂ / FiO₂ ≤ 200 mmHg • Grave: PaO₂ / FiO₂ ≤ 100 mmHg
Sepsis	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección sospechada o comprobada
Shock séptico	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión persistente a pesar de la reanimación de volumen, requiere vasopresores

[Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19 04.04.2020 Madrid: CCAES, MSCBS.](#)

[Clinical management of severe acute respiratory infection \(SARI\) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2.](#)

Síntomas (España)	Total	Mujeres	Hombres
Fiebre reciente historia de fiebre	6785 (75,7)	3189 (70,9)	3589 (80,6)
Tos	6590 (75,5)	3307 (75,4)	3275 (75,6)
Dolor de garganta	1925 (26,2)	1135 (30,1)	785 (22,0)
Disnea	5460 (48,3)	2485 (45,0)	2973 (51,6)
Escalofríos	2243 (35,3)	1110 (34,6)	1130 (36,1)
Vómitos	703 (9,5)	422 (11,2)	280 (7,8)
Diarrea	2278 (30,0)	1244 (32,0)	1032 (27,9)
Neumonía (Rx o clínica)	25090 (57,5)	10233 (49,2)	14856 (65,0)
SDRA	1695 (6,5)	601 (4,6)	1094 (8,3)
Otros síntomas resp.	4904 (17,8)	2197 (15,8)	2707 (19,8)
Fallo renal agudo	1102 (4,1)	378 (2,8)	724 (5,5)

España, 6 de abril de 2020: 83.660 ,62% de los 135.032 totales

[Informe nº 21. Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM \(ISCIII\)](#)

Síntomas (%)	COVID-19 Severo	COVID-19 No severo
Fiebre	88.4%	81.4%
Tos	71.1%	65.7%
Fatiga	60.3%	44.2%
Disnea	44.2%	5.7%
Producción esputo	37.6%	28%
Falta de aire	35.7%	12.8%
Mialgia	26%	13.1%
Escalofrío	26%	10.9%
Vértigo	16.1%	12.1%
Cefalea	11.3%	13.5%
Dolor de garganta	7.8%	9.7%
Nauseas/vómitos	5.9%	5.7%
Diarrea	5.7%	5.8%
Congestión nasal	2.8%	5.1%

30 estudios , 53000 pacientes con COVID-19. Edad media 49.8 años (IC 95%, 47.5-52.2 años) . 55.5% varones

Xianxian Zhao, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis medRxiv

[Nunan D, et al. COVID-19 Signs and Symptoms Tracker \[Internet\]. CEBM. March 24, 2020](#)

Presentaciones menos habituales COVID19



- Representan una fuente oculta importante de la propagación del virus.
- No son criterios reconocidos como diagnóstico desospecha ni indicación de pruebas microbiológicas
- Vigilancia clínica estrecha y medidas preventivas

Neurológicos

214 ingresados por COVID en Wuhan
16 de enero de 2020 al 19 de febrero de 2020

Síntomas	Total (n=214)	Grave (n=88)	No grave (n=126)	P
Cualquiera	78 (36.4)	40 (45.5)	38 (30.2)	<0.05
Síntomas de SNC	(24.8)	27 (30.7)	26 (20.6)	0.094
• Mareos	36 (16.8)	17 (19.3)	19 (15.1)	0.415
• Cefalea	28 (13.1)	15 (17.0)	13 (10.3)	0.151
• Alteración de conciencia	16 (7.5)	13 (14.8)	3 (2.4)	<0.001
• ACVA	6 (2.8)	5 (5.7)	1 (0.8)	<0.05
• Ataxia	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	NA
• Epilepsia	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	NA
Sistema nervioso periférico	19 (8.9)	7 (8.0)	12 (9.5)	0.691
• Hipoguesia	12 (5.6)	3 (3.4)	9 (7.1)	0.243
• Hiposmia	11 (5.1)	3 (3.4)	8 (6.3)	0.338
• Hipopsia	3 (1.4)	2 (2.3)	1 (0.8)	0.365
• Neuralgia	5 (2.3)	4 (4.5)	1 (0.8)	0.074
Lesión muscular	23 (10.7)	17 (19.3)	6 (4.8)	<0.001

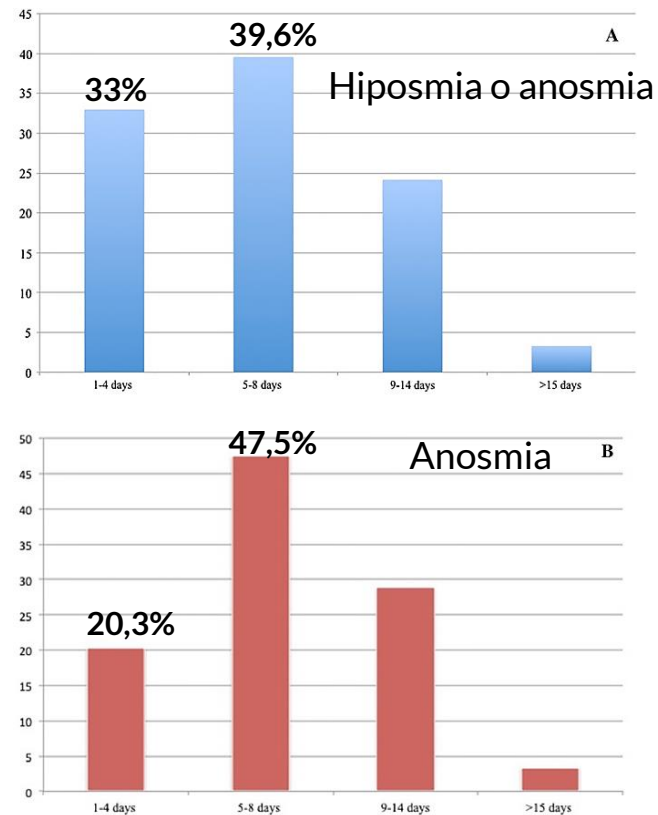
[Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Versión 4 de abril 2020 MSCBS. CCAES.MSCB. 2020.](#)

[Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv 2020.02.22.20026500](#)

Disfunciones olfativas y gustativas.

- N= 417 (263 mujeres) con COVID-19 de leve a moderada. Edad: 36,9 ± 11,4 años (19-77).
- **Disfunciones olfativas (85,6%):**
 - 79,6% anosmia
 - 80% sin obstrucción nasal o rinorrea
 - 11.8% antes, 65.4% después de inicio síntomas
 - 44% recuperación olfatoria temprana y 72,6% una semana después de desaparecer síntomas
- **Disfunciones gustativas (88%)**
- Anosmia/hiposmia es mayor en mujeres
- Asociación significativa de fiebre y la anosmia
- No asociado a comorbilidades

Tiempo de recuperación



ALTERACIÓN DE COAGULACIÓN en COVID-19

- **Estado de hipercoagulación en pacientes críticos con riesgo de CID y microangiopatía trombóticas**
 - Aumento de dímeros D y fibrinógeno, trombocitopenia
 - Tiempo prolongado de protrombina (PT) tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT)
- **Dudas si existe mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (TEV): TVP. TEP**
- **Trombopprofilaxis farmacológica con HBPM:**
 - Enfoque estándar a profilaxis en hospitalizados independientemente de COVID-19
 - Valorar en infección crítica y en grave si dímero D (> 6 x veces LN)
 - No contraindicada en PT / INR o PTT anormales
- **No indicada la anticoagulación terapéutica a menos que la TEV esté documentado**
- **En pacientes que ya reciben anticoagulación para TEV o fibrilación auricular, las dosis terapéuticas de la terapia anticoagulante deben continuar**

[Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18\(4\):844–847.](#)

Wang, D, et al JAMA. Epub ahead of print 7 February 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

COVID recommendations from the International Society for Thrombosis and Hemostasis

Manifestaciones cardiovasculares

Brotos	Autor	Manifestaciones Cardiovasculares	Evolución
SARS	Yu et al. ⁵ (n = 121)	Hipotensión, taquicardia, bradicardia, cardiomegalia y arritmia	Transitoriad
	Pan et al. ⁶ (n = 15)	Paro cardíaco	Muerte
	Li et al. ⁷ (n = 46)	Insuficiencia diastólica subclínica sin afectación sistólica en la ecocardiografía.	Reversible
MERS	Alhogbani ⁸ (n = 1)	Miocarditis aguda e IC de inicio agudo	Recuperación
COVID-19	Huang et al. ⁹ (n = 41)	Lesión miocárdica (troponina I cardíaca de alta sensibilidad aumentada) [n=5]	4 tratados en UCI
	Wang et al. ¹⁰ (n = 138)	Lesión cardíaca aguda (7,2%), shock (8,7%) y arritmia (16,7%)	La mayoría tratados en UCI

El **daño miocárdico** es una complicación frecuente entre los pacientes más graves por COVID-19. 50% de los pacientes hospitalizados tienen una enfermedad médica crónica (40% de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular), por aumento de la actividad inflamatoria sistémica y procoagulante.

[Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020;ehaa231. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231](#)

Síntomas oftalmológicos

- Ojo seco (20,9%)
- Visión borrosa (12,7%)
- Sensación de cuerpo extraño (11,8%)
- **Congestión conjuntival (4,7%):**
 - 0,5% la presentaron como primer síntoma
 - Duración promedio 4.9 ± 2.6 días (Rango: 2 a 10 días)

534 pacientes con COVID-19

[Chen L, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. medRxiv 2020.03.12.20034678.](#)

Manifestaciones cutáneas

- Manifestaciones cutáneas similares a la afectación cutánea que ocurre durante las infecciones virales comunes
- N= 88 pacientes, 18 (20,4%) desarrollaron manifestaciones cutáneas:
 - **Erupción eritematosa** (14 pacientes)
 - **Urticaria** generalizada (3 pacientes)
 - **Vesículas similares a la varicela** (1 paciente)

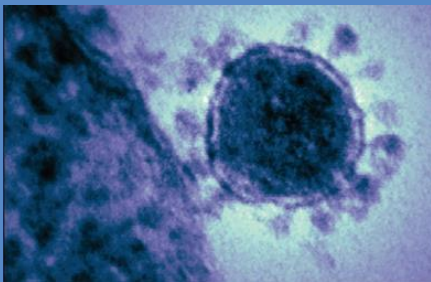
Las lesiones se curaron en pocos días.

No relación aparente con la gravedad de la enfermedad

- N=48, 26 casos con **erupción cutánea con petequias**.
- **Acroisquemia**

[Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;10.1111/jdv.16387.](#)

[Joob B, Wiwanitkit V.COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. J Am Acad Dermatol. 2020 Mar 22. pii: S0190-9622\(20\)30454-0](#)



COVID-19

Gravedad y letalidad

Mecanismo: Desregulación inmune

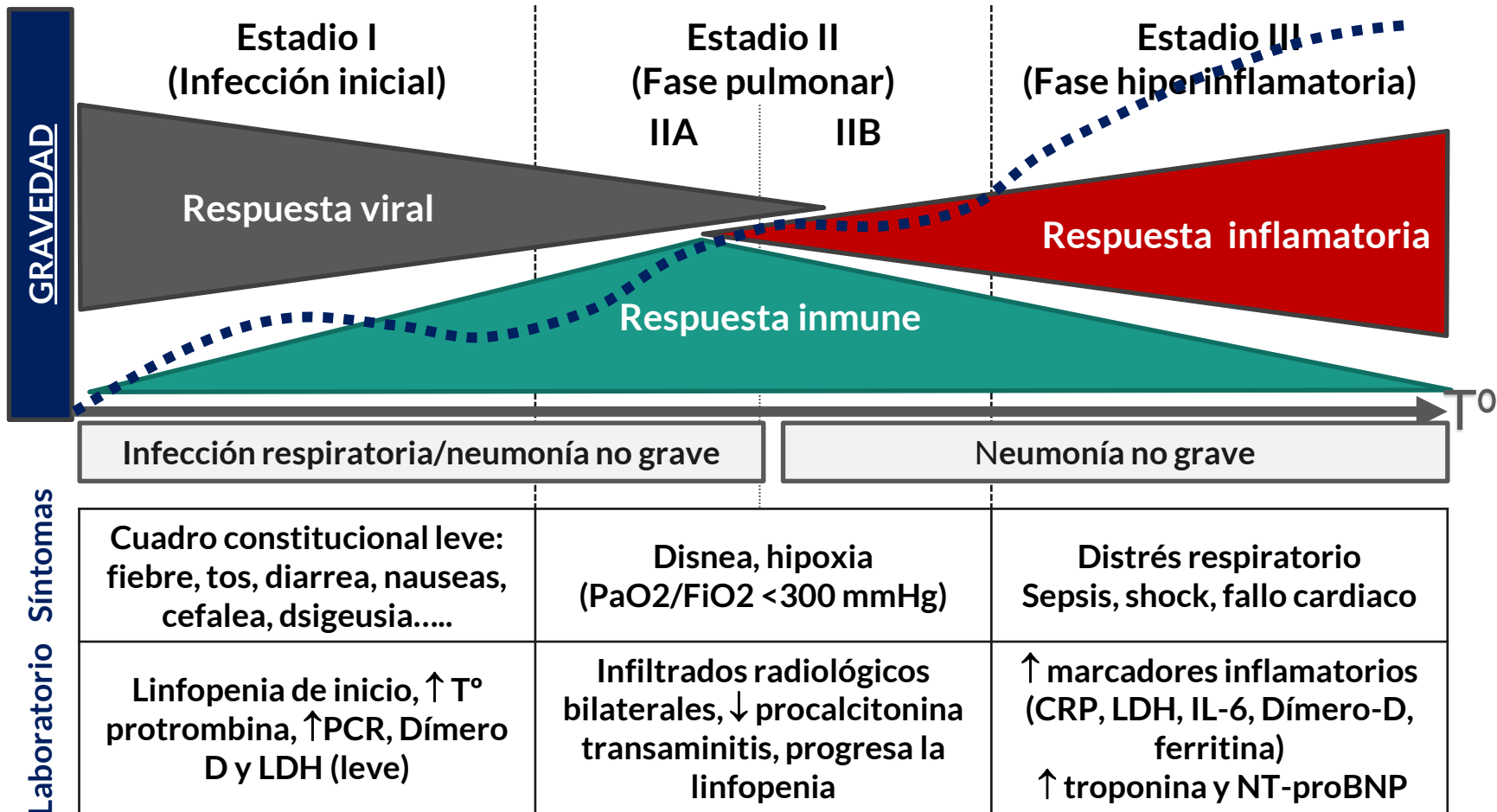
- Daño pulmonar por **respuestas inmunes desreguladas y exuberantes**.
- **SARS-CoV y MERS-CoV**: replicación rápida del virus asociada a **elevación de las citocinas proinflamatorias** y la infiltración de células inflamatorias
- **SARS-CoV-2: Linfopenia** (T CD4 + T y CD8 +) con **sobreproducción de citocinas** producidas por macrófagos altamente inflamatorios
- Niveles de citocinas (IL-6, IL-10 y TNF α): disminuyen el recuperación de la infección
- La **tormenta de citoquinas** está asociada a la **gravedad de la enfermedad COVID-19**
- Los pacientes que requieren **ingreso en la UCI**:
 - Niveles significativamente **más altos de IL-6, IL-R2, IL-10 y TNF α**
 - **Linfopenia** a costa de células T CD4 + y CD8 + (las células T supervivientes funcionalmente agotadas)
 - Disminución de la expresión de Gamma-IFN en las células T CD4 + ζ
 - **Hipercoagulabilidad**

[Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: A Storm is Raging \[published online ahead of print, 2020 Mar 27\]. J Clin Invest. 2020;137647.](#)

[Diao B, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with COVID-19. medRxiv. 2020:2020.02.18.20024364](#)


[Chen G., et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019 \[published online ahead of print, 2020 Mar 27\]. J Clin Invest. 2020;137244.](#)

[Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395\(10223\):497-506.](#)



Siddiqi, HK, et L. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 Mar 20

Parámetros hematológicos y bioquímicos de los casos de COVID-19

Anemia	↑Troponina		<h3>Casos graves vs no graves</h3> <p>Mayor frecuencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia (T CD4 + T y CD8 +) • Hipoalbuminemia <p>Niveles más altos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT, LDH • Proteína C reactiva • Ferritina • Dímero D • Citoquinas: IL-2R, IL- 6, IL-10 y TNF-α.
Leucocitosis	↑Mioglobina		
Neutrofilia	↑CPK-MB		
Linfopenia (T CD4, T CD8)	↓Albúmina		
↑Linfocitos T CD3	↓Prealbúmina		
Trombopenia	↑ALT		
↑PCR	↑AST		
↑VSG	↑Bilirrubina		
↑IL-6	↑Creatinina		
↑Ferritina sérica	↑CK		
↑Procalcitonina	↑HBD		
↑TP	↑LDH		
↑Dímero-D	↑BUN		

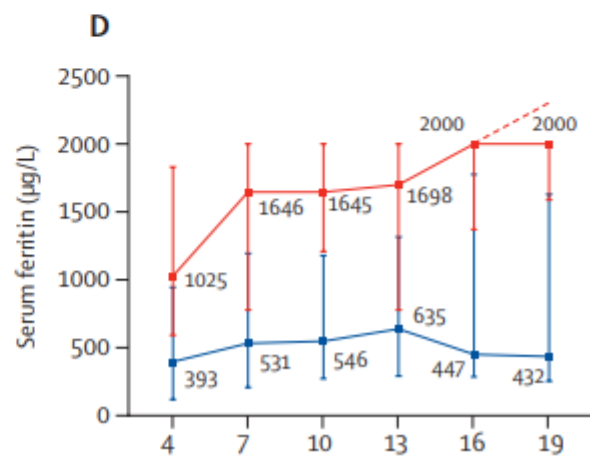
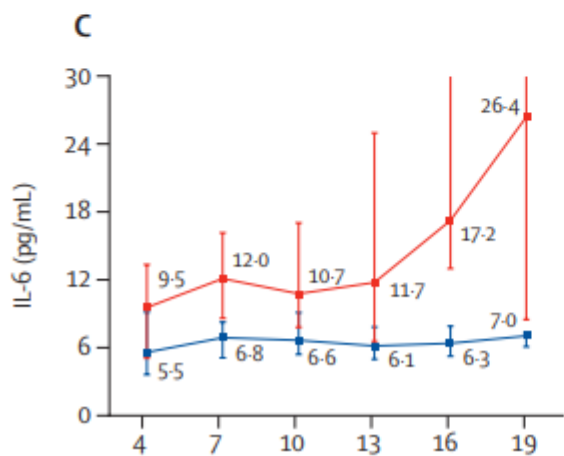
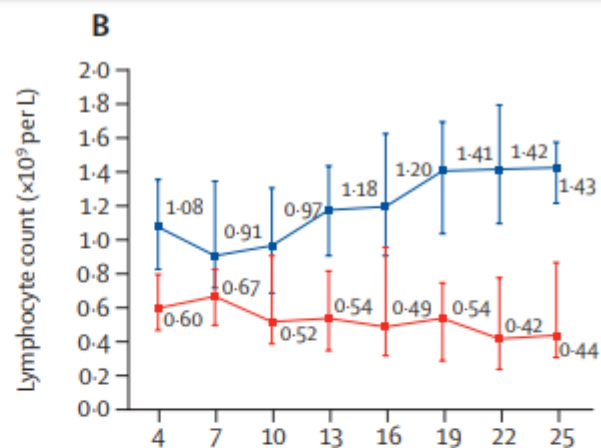
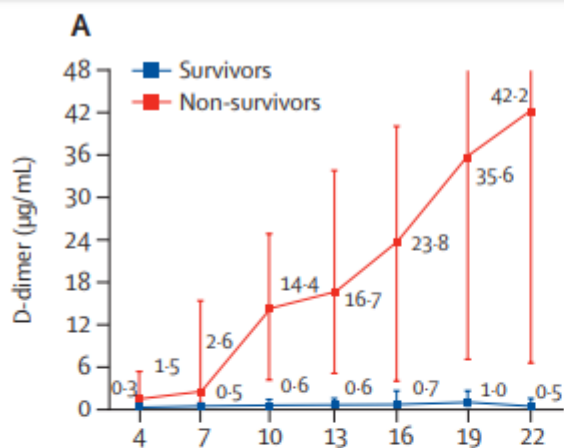
[Chen N, Zhou M, Dong X, et al Lancet. 2020;395\(10223\):507-513.](#)

[Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2002032.](#)

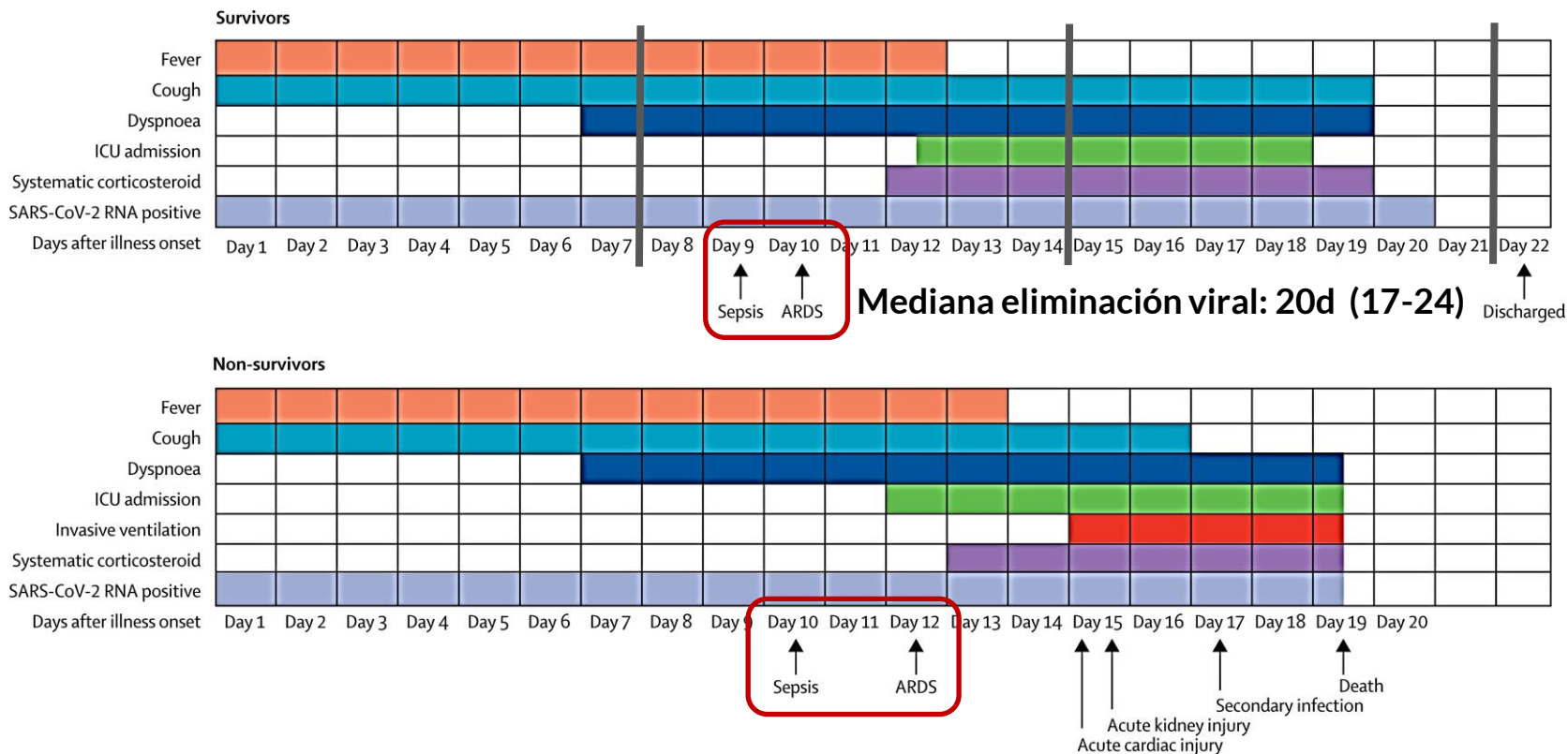
Información científico-técnica: Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización: 4 de abril 2020.CCAES. MSCBS.

[Chen G., et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019 \[published online ahead of print,](#)

[2020 Mar 27\]. J Clin Invest. 2020;137244. doi:10.1172/JCI137244](#)



Potencial de deterioro clínico durante la segunda semana de enfermedad



Características (mediana)	Total	Mujeres	Hombres
Inicio síntomas hasta diagnóstico (días)	5 (2- 8)	5 (2- 8)	6 (3- 9)
Inicio síntomas hasta notificación CCAA	14 (10-18)	14 (9-18)	14 (10-19)
Inicio síntomas hasta hospitalización (días)	6 (3- 8)	6 (3- 8)	6 (3- 8)
Inicio síntomas hasta ingreso en UCI (días)	8 (5-10)	8 (5-11)	8 (5-10) 0,266
Inicio síntomas hasta defunción (días)	9 (5-12)	8 (5-12)	9 (6-13)

6 de abril de 2020): 83.660 ,62% de los 135.032 totales en **España**

[Informe nº 21. Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM \(ISCIII\)](#)

Neumonía por COVID-19:

16% casos de
neumonía grave



30-40% casos
severos
(5-6% del total)



50% de mortalidad
(1-3% del total)



Disnea (50%): mediana de **8 días** desde el inicio de la enfermedad (5-13 días)

SARS (17-29%): mediana de **8 días** del tiempo desde el inicio de los síntomas

Hospitalización: promedio de **9 días** desde el inicio de la enfermedad hasta el ingreso hospitalario

Huang C, et al. Lancet. 2020;395(10223):497–506

Wang D, et al. JAMA. 2020;e201585.

Chen N, et al. Lancet. 2020;395(10223):507–513.

Complicaciones de los casos de COVID-19 hospitalizados

Complicaciones	Guan et al (n=1099)	España-CNE (n=18609) %
SARS	3%	4,8%
Fallo renal	0,5%	0,7%
Fallo multiorgánico	1%	ND
Ventilación mecánica	6,1%	ND
Diálisis	0,8%	ND
Muerte	1,4%	3,6%

Pacientes críticos vs no críticos:

- **Edad:** mediana de 66 años vs 51 años
- **Comorbilidad:** 72% vs 7%

Tomada de: Fernández E, et al [Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19 . Actualizado 26.03.2020. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. MSCBS. 2020.](#)

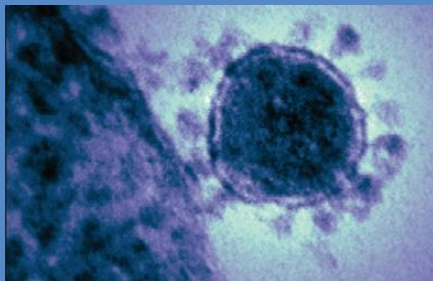
Factores predictores de mal pronóstico

Factor	Odds Ratio [OR]
Edad (≥ 50 años)	2.61; IC 95%, 2.29-2.98),
Sexo hombres	1.348, IC 95%, 1.195-1.521)
Fumar	1.734 , IC 95%, 1.146-2.626
Cualquier comorbilidad	2.635, IC 95%, 2.098-3.309)
Enfermedad renal crónica	6.017; IC 95%, 2.192-16.514)
EPOC	5.323; IC 95%, 2.613-10.847)
Enfermedad cerebrovascular	3.219; IC 95%, 1.486-6.972)

30 estudios , 53000 pacientes con COVID-19.

Edad media 49.8 años (IC 95%, 47.5-52.2 años) . 55.5% (Varones)

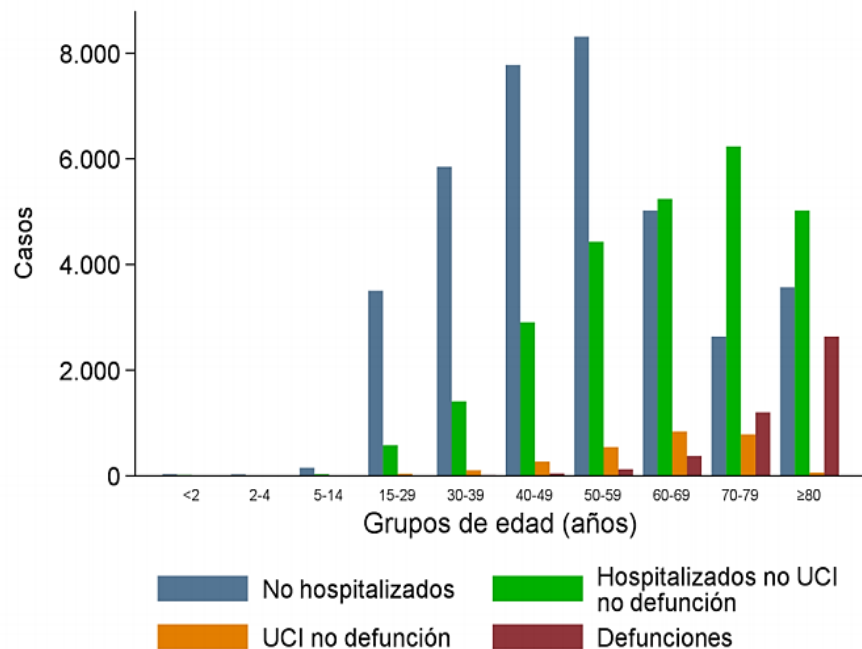
Xianxian Zhao, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis medRxiv



COVID-19

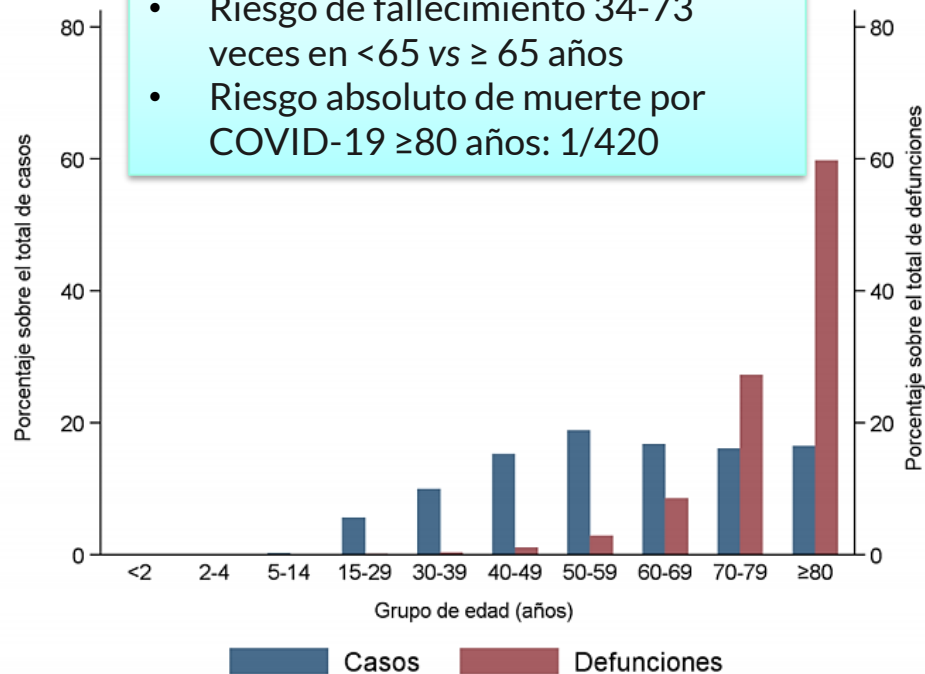
Información clínica: Morbilidad

España



Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Datos actualizados a 06-04-2020.

- Riesgo de fallecimiento 34-73 veces en <65 vs ≥ 65 años
- Riesgo absoluto de muerte por COVID-19 ≥80 años: 1/420



Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Datos actualizados a 06-04-2020.

[Informe nº 21. Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM \(ISCIII\) Loannidis JPA, et al. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. medRxiv 2020.04.05.20054361](#)

Morbilidad en infectados por SARS-CoV2 en españa

Características	Total	Mujeres	Hombres
Enfermedades y factores de riesgo ≥ 1	34953 (67,8)	16177 (63,9)	18771 (71,5)
Enfermedad cardiovascular	11918 (28,5)	4784 (23,5)	7130 (33,2)
Enfermedad respiratoria	4861 (11,6)	1839 (9,0)	3021 (14,1)
Diabetes	7396 (17,7)	2835 (13,9)	4560 (21,2) <0,001
HTA*	2047 (4,9)	940 (4,6)	1107 (5,2) 0,009
Hospitalización	39743 (51,5)	16406 (42,1)	23327 (61,1) <0,001
Ventilación mecánica	1535 (7,9)	446 (4,9)	1089 (10,5) <0,001
Admisión UCI	3078 (5,6)	884 (3,3)	2194 (7,8) <0,001
Defunción	4409 (5,3)	1615 (3,8)	2794 (6,8) <0,001

¿Riesgo atribuible a la morbilidad o sesgo y confusión?.

6 de abril de 2020): 83.660 ,62% de los 135.032 totales en España

[Informe nº 21. Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM \(ISCIII\)](#)

Diferencias entre enfermedad respiratoria aguda y neumonía por SARS-CoV-2.

Características	Enf. Respiratoria aguda. N = 970	Neumonía. N = 468	p value
Varón	561 (57.8)	282 (60.3)	
Mujer	409 (42.2)	186 (39.7)	
Edad (años)	45.1 (17.3)	53.1 (27.6)	<0.0001
Fumadores	122 (12.6)	43/231 (18.6)	0.0166
HTA	129 (13.3)	96/369 (26.0)	<0.0001
DM	55 (5.7)	53/369 (14.4)	<0.0001
Hepatopatía crónica	22/926 (2.4)	2/214 (0.9)	0.2883
EPOC	8 (0.8)	15 (3.2)	0.0007
Enfermedad renal crónica	5/926 (0.5)	7/311 (2.3)	0.0143
Malignidad	7/926 (0.8)	15/451 (3.3)	0.0004
Fiebre	434 (44.7)	357 (76.3)	<0.0001
Tos	647 (66.7)	330 (70.5)	0.1467
Producción de esputo	322 (33.2)	120/369 (32.5)	0.8143
Mialgias/fatiga	156 (16.1)	236 (50.4)	<0.0001
Disnea	143 (14.7)	167 (35.7)	<0.0001
Cefalea	142 (14.6)	49 (10.5)	0.0291
Dolor faríngeo	136 (14.0)	56/427 (13.1)	0.6506
Nauseas o vómitos	46 (4.7)	34/427 (8.0)	0.0170
Diarrea	36 (3.7)	28 (6.0)	0.0503
Fallecimiento	1 (0.1)	37/451 (8.2)	<0.0001

Lai CC, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 4. pii: S1684-1182(20)30040-2

HTA y riesgo de infección/mortalidad

Estudio observacional pacientes con COVID-19
274 pacientes (75 con HTA, 199 sin HTA)
Hospital Hankou, Wuhan, China
Entre el 5 de enero y el 8 de marzo de 2020.



HTA: 27% (prevalencia en china 23,2%)

COVID-19 e HTA:

- Significativamente **mayores**
- Mayor probabilidad de **comorbilidades subyacentes**,

COVID-19 e HTA + con IECA / ARA II

- Mayor tendencia a **desarrollar neumonía severa** por SARS-COV-2.

Uso de IECA y ARA-2 en la pandemia por COVID-19

- Hasta la fecha, **no existen datos clínicos** que avalen una **mayor gravedad** en la evolución de la infección en pacientes tratados con IECA o con ARAII
- Ausencia de datos sobre si tomar un inhibidor de la ECA o un ARA es beneficioso, dañino o neutral con respecto a la historia natural de COVID-19
- Las recomendaciones se basan principalmente en **hallazgos experimentales**, sin evidencia de un efecto clínico real en seres humanos.
- Además, **la suspensión de estos fármacos** en algunos pacientes puede exacerbar la enfermedad cardiovascular o renal comórbida y conducir a una **mayor mortalidad**



American
Heart
Association



ESC
European Society
of Cardiology



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Liu Y, et al. Sci China Life Sci. marzo de 2020;63(3):364-74.

Referencia: MUH (FV) 05/2020. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. 16 de marzo de 2020. AEMPS.

Banco de Preguntas Preevid. Ante el riesgo de infección por COVID-19, en un paciente hipertenso en tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ¿hay que suspender dicho tratamiento? Murciasalud, 2020.

Asma

- **No se ha demostrado** que las enfermedades **alérgicas y el asma** sean claramente factores de **riesgo para la infección por SARS-CoV-2**
- Escaso nº de pacientes asmáticos en las diferentes series de pacientes graves con COVID-19.
- **Riesgo potencial de crisis de asma** provocado por virus respiratorios como COVID-19
- Todavía **no hay datos** sobre los **corticosteroides inhalados en relación con COVID-19**
- **La interrupción de los corticosteroides inhalados** en personas con asma estable **duplicó el riesgo** de exacerbación del asma (RR 2,35; IC 95%: 1,88 a 2,92)

[Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China \[published online ahead of print, 2020 Feb 19\]. Allergy. 2020;10.1111/all.14238.](#)

CEBM: <https://www.cebm.net/covid-19/inhaled-steroids-in-asthma-during-the-covid-19-outbreak/>

Diabetes y COVID-19

- No hay evidencia sobre si las **personas con diabetes tienen más probabilidades de contraer COVID-19.**
- Las personas con diabetes **parecen tener un mayor riesgo de tener una infección por COVID-19 más grave**
- La medida en que los factores clínicos y demográficos moderan la relación entre la diabetes y la gravedad de COVID-19 es completamente poco claro debido a la escasez de datos

[Hartmann-Boyce J et al. Diabetes and risks from COVID-19. \[Internet\] Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford. April 8, 2020](#)

Riesgo de cetoacidosis en diabéticos tratados con iSGLT2 y COVID-19



Royal United Hospitals Bath
NHS Foundation Trust

Situación	Actuación iSGLT2.
DM1 en tratamiento con iSGLT2	Interrupción inmediata,. Ajustar INS
DM2 en tratamiento con insulina con cetoacidosis previa	Interrupción inmediata
DM2 en tratamiento con ADO	Interrumpir si hay síntomas de enfermedad por COVID-19
Prediabetes con alto RCV	Interrupción inmediata
Hospitalizado por COVID19	No administrar

inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2)

[Urgent Safety Notice Use of SGLT2 inhibitors during the Covid-19 Crisis 03.04.2020](#) Date of publication 03/04/2020


Ref: RUH ABC/567 © Royal United Hospitals Bath NHS Foundation Trust.

Obesidad en < 60 años: riesgo de hospitalización

Age > 60 years	N (%)	Admission to acute (vs discharge from ED)	P-value	N (%)	ICU Admission (vs discharge from ED)	P-value
Age > 60 years						
BMI 30-34	141 (19%)	0.9 (95% CI 0.6-1.2)	0.39	57 (22%)	1.1 (95% CI 0.8-1.7)	0.57
BMI ≥ 35	99 (14%)	0.9 (95% CI 0.6-1.3)	0.59	50 (19%)	1.5 (95% CI 0.9-2.3)	0.10
Age < 60 years						
BMI 30-34	173 (29%)	2.0 (95% CI 1.6-2.6)	<.0001	39 (23%)	1.8 (95% CI 1.2-2.7)	0.006
BMI ≥ 35	134 (22%)	2.2 (95% CI 1.7-2.9)	<.0001	56 (33%)	3.6 (95% CI 2.5-5.3)	<.0001

Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa415. doi:10.1093/cid/ciaa415

Riesgo de los Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides (AINE)

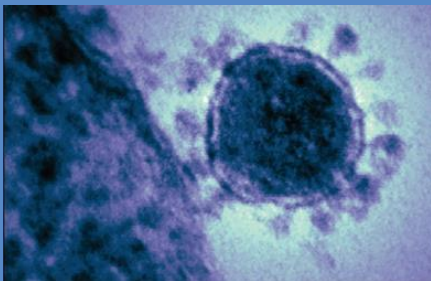


La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19

- La posible relación entre la exacerbación de infección por SARS-CoV2 con ibuprofeno y ketoprofeno se están evaluando para toda la UE en el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia
- Este análisis finalizará previsiblemente en mayo de 2020

EMA destaca la necesidad de realizar estudios epidemiológicos de manera oportuna para proporcionar evidencia adecuada sobre cualquier efecto de los AINE en el pronóstico de la enfermedad para COVID-19

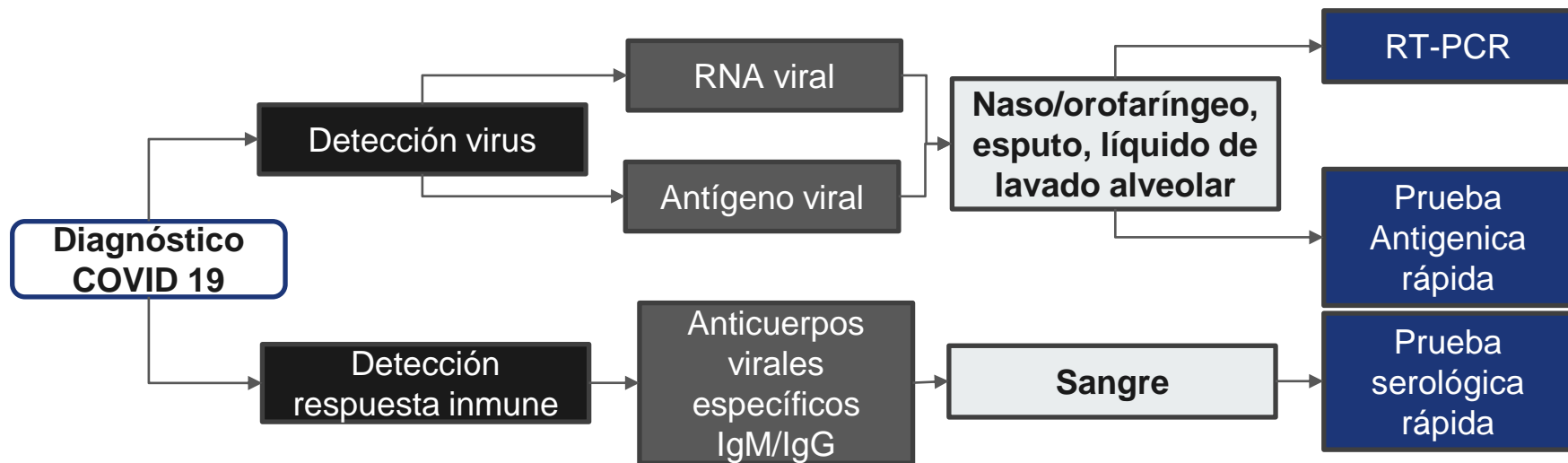
La **FDA** está investigando este problema más a fondo y se comunicará públicamente cuando haya más información disponible



COVID-19

Diagnóstico

Pruebas diagnósticas COVID-19



- **Detección virus:** 2019-nCoV Real Time RT-PCR de muestras respiratorias
- **Detección Ag viral:** Prueba rápida de detección cualitativa
- **Detección Ac:** Prueba rápida de detección cualitativa de anticuerpos (IgG e IgM):

[Lauer SA, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application \[published online ahead of print, 2020 Mar 10\]. *Ann Intern Med.* 2020;10.7326/M20-0504.](#)
[Biopanda Reagents UK. COVID-19 Rapid Test \[Internet\]. Biopanda Reagents Ltd. \[Consultado : 20/03/2020\]](#)
[SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE](#)

Resultados de detección de muestras clínicas por reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa en tiempo real

Specimens and values	Bronchoalveolar lavage fluid (n = 15)	Fibrobronchoscope brush biopsy (n = 13)	Sputum (n = 104)	Nasal swabs (n = 8)	Pharyngeal swabs (n = 398)	Feces (n = 153)	Blood (n = 307)	Urine (n = 72)
Positive test result, No. (%)	14 (93)	6 (46)	75 (72)	5 (63)	126 (32)	44 (29)	3 (1)	0
Cycle threshold, mean (SD)	31.1 (3.0)	33.8 (3.9)	31.1 (5.2)	24.3 (8.6)	32.1 (4.2)	31.4 (5.1)	34.6 (0.7)	ND
Range	26.4-36.2	26.9-36.8	18.4-38.8	16.9-38.4	20.8-38.6	22.3-38.4	34.1-35.4	
95% CI	28.9-33.2	29.8-37.9	29.3-33.0	13.7-35.0	31.2-33.1	29.4-33.5	0.0-36.4	

Abbreviation: ND, no data.

[Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;e203786. doi:10.1001/jama.2020.3786](#)

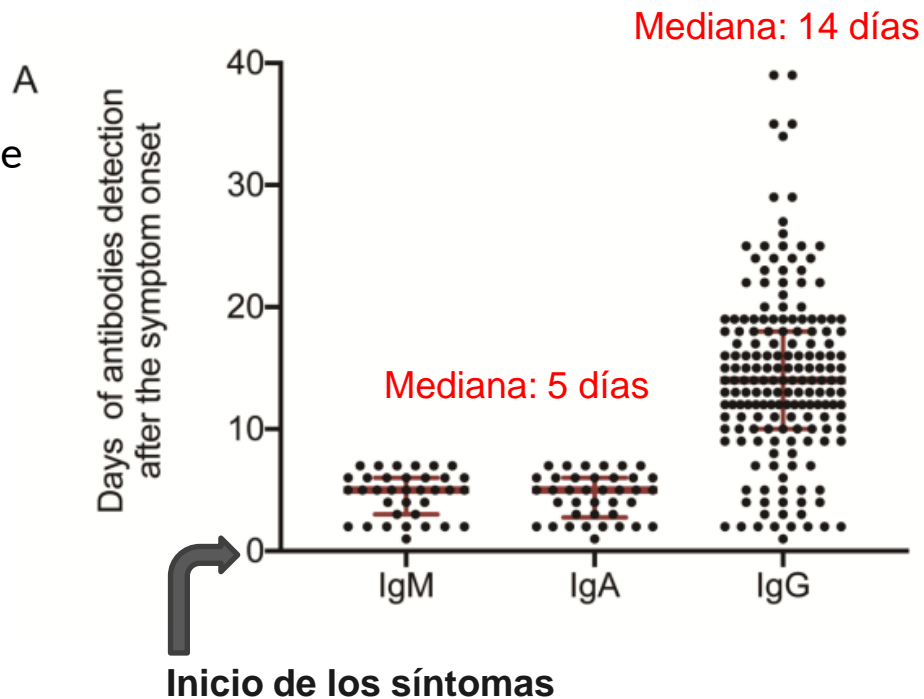
Pruebas serológicas (Anticuerpos): Tiempo de positividad de IgA, IgM, IgG

Mediana de detección después de aparición de síntomas:

- **IgM, IgA: 5 días** (IC95% 3-6)
- IgM: 85,4%
- IgA: 92,7%
- **IgG: 14 días** (IC95% 10-18): 77,9%

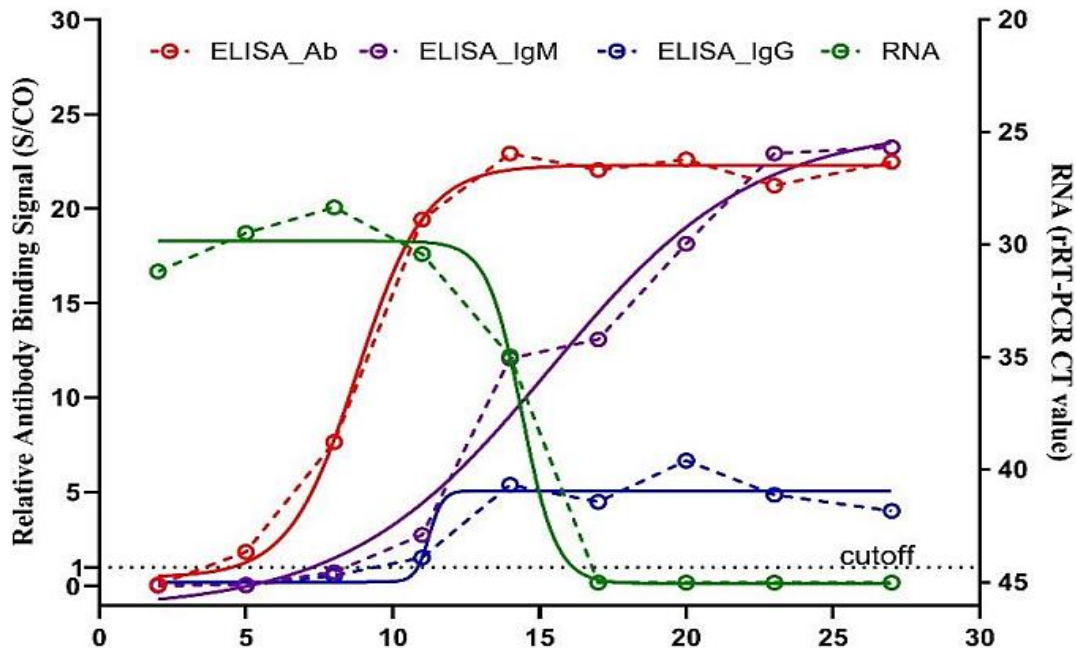
Tasas positivas de anticuerpos IgM

- Casos confirmados: 75,6%
- Casos Probable: 93,1%



[Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease \(COVID-19\). Clin Infect Dis. 2020;ciaa310. doi:10.1093/cid/ciaa310](#)

Dinámica de aparición de Ac totales (Ab), IgM e IgG medidos mediante técnica de ELISA, y carga viral de SARS-Cov-2 medida mediante RT-PCR.



RT-PCR (RNA)

Test-Antigénico

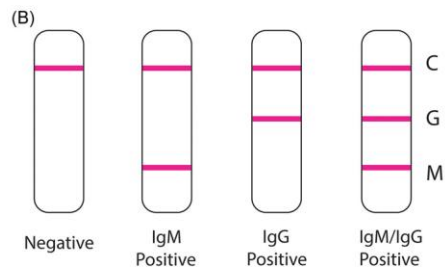
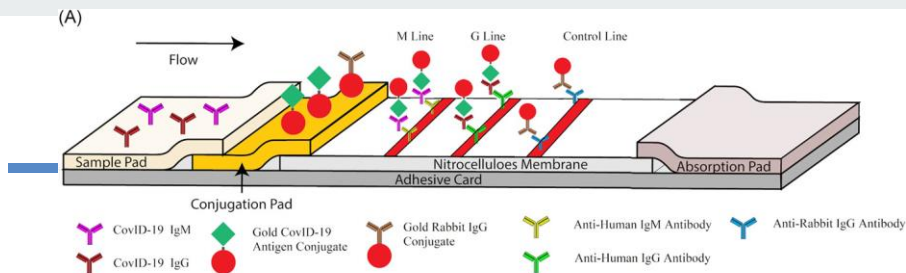
5-7 d

Test IgM

10 d

Test IgG

[Lou B, Li T, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medRxiv 2020.03.23.20041707;](#)



	Clinical positive samples	Clinical negative samples
Sample quantity	397	128
IgG&IgM positive	256	1
IgG positive	24	1
IgM positive	72	10
Sensitivity	88.66%	
Specificity		90.63%

Anticuerpo	Sensibilidad	Especificidad
IgG	97.4% (95%CI: 86.2%~99.9%)	99.3% (95%CI: 96.2%~99.9%)
IgM	86.8 % (95%CI: 71.9%-95.6%)	98.6 % (95%CI: 95.0%~99.8%)

COVID-19 Rapid Test Catalogue Number: RAPG-COV-019. Biopanda Reagents Ltd. [Consultado : 20/03/2020]: Disponible en:

<https://pharmadoctor.co.uk/pdf/biopanda-rapid-covid-19-cassette-insert.pdf>

Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25727. doi:10.1002/jmv.25727

Diagnóstico de la infección COVID mediante pruebas microbiológicaa

Situación clínica		PCR	IgM	IgG	Anticuerpos totales
Periodo ventana		+	-	-	-
Infección activa	Temprana (<14 días)	+	+	-	+
	Temprana, falso [-]PCR	-	+	-	+
	Convalecencia (>14 d)	+	+	+	+
	Tardía (> 1 mes)	-	+	+	+
Infección pasada y curada		-	-	+	+

PCR: Diagnostica infección (fase aguda)

Ac: Fase convalecencia, tardía y asintomáticos

La combinación de detecciones de ARN y anticuerpos mejora significativamente la sensibilidad del diagnóstico de COVID-19

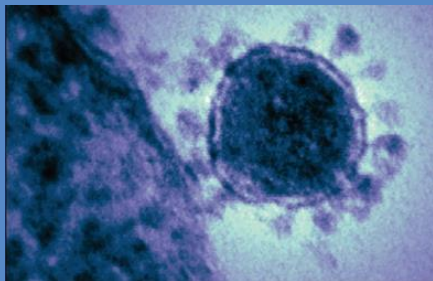
Conversión (n=173)	Ab	IgM	IgG
Tasa seroconversión (%)	93,1	82,7	64,7
Mediana conversión (d)	11 d	12	14
<i>Ac totales (Ab), IgM e IgG frente SARS-CoV-2 usando inmunoensayos</i>			

Sensibilidad detección RNA y Ac en diferentes días desde inicio síntomas [SARS-CoV-2]						
Días desde inicio	n	RNA [PCR]	Ac Totales	IgM	IgG	RNA+Ac totales
Total	173	67,1 (59.4-74.1)	93,1 (88.2-96.4)	82,7 (76.2-88)	64,7 (57.1-71.8)	99,4 (96.8-100.0)
1-7	94	66,7 (55.7-76.4)	38,3 (28.5-48.9)	28,7 (19.9-39.0)	19,1 (11.8-28.6)	78,7 (69.1-86.5)
8-14	135	54 (44.8-63.0)	89,6 (83.2-94.2)	73,3 (65.0-80.6)	54,1 (45.3-62.7)	97 (92.6-99.2)
15-39	90	45,5 (32.0- 59.5)	100 (96.0-100.0)	94,3 (87.2-98.1)	79,8 (69.9-87.6)	100 (96.0-100.0)

Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. medRxiv. March 2020:2020.03.02.20030189. doi:10.1101/2020.03.02.20030189

Detección de ácidos nucleicos (RT-PCR)	Detección de antígenos	Detección IgM/IgG
<ul style="list-style-type: none"> • Rápida detección virus • Precisan análisis en laboratorios de Microbiología • Lentos (4 horas) • Sistemas rápidos (< 1 hora) • Limitación de nº de realización • Más sensible y específica que resto de métodos • Escasos falsos negativos : toma inadecuada, pobre eliminación del virus, tiempo procesamiento,) 	<ul style="list-style-type: none"> • Detección 15-30 min • Sensibilidad baja. • Mejor si se acopla una detección fluorimétrica • Valor predictivo positivo elevado • Especificidad del 100% 	<ul style="list-style-type: none"> • Detección 15-30 min • Menor utilidad en fase más aguda (<7 días) • Sensibilidad (88.6%) • Especificidad (90.6%) • Resultado (-) no excluye infección COVID19 • Complementaria a la RT-PCR

[Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. 25/03/2020 \(Internet\). SEIMC: Recomendaciones Institucionales. 2020](#)



COVID-19

Tratamiento

La AEMPS informa sobre el buen uso de medicamentos relacionados con COVID-19

Fecha de publicación: 6 de abril de 2020

- A día de hoy **no existe evidencia científica suficiente de que ningún medicamento sea eficaz** para el tratamiento o profilaxis del COVID-19.
- Las informaciones relacionadas con **resultados obtenidos se basan en datos de investigaciones muy preliminares** cuya utilidad clínica debe ser probada en ensayos clínicos debidamente diseñados y autorizados
- Se está haciendo un **esfuerzo por canalizar la mayor parte de uso de medicamentos hacia programas de ensayos clínicos o estudios observacionales**
- No hay ninguna razón para que los pacientes que utilizan de manera crónica cualquier tratamiento tengan que suspenderlos por un posible incremento del riesgo de la enfermedad
- La AEMPS recomienda que **todo uso profiláctico de cualquier medicamento para prevenir la enfermedad por COVID-19 se realice en el contexto de ensayos clínicos autorizados**
- El suministro y dispensación de medicamentos debe realizarse en los establecimientos legalmente habilitado. **Cualquier obtención fuera de estos canales supone un riesgo para la salud.**

Medicamentos de uso humano COVID-19. La AEMPS informa sobre el buen uso de medicamentos relacionados con COVID-19. Referencia: MUH 9/2020





April 13, 2020

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review

James M. Sanders, PhD, PharmD^{1,2}; Marguerite L. Monogue, PharmD^{1,2}; Tomasz
Z. Jodlowski, PharmD³; [et al](#)

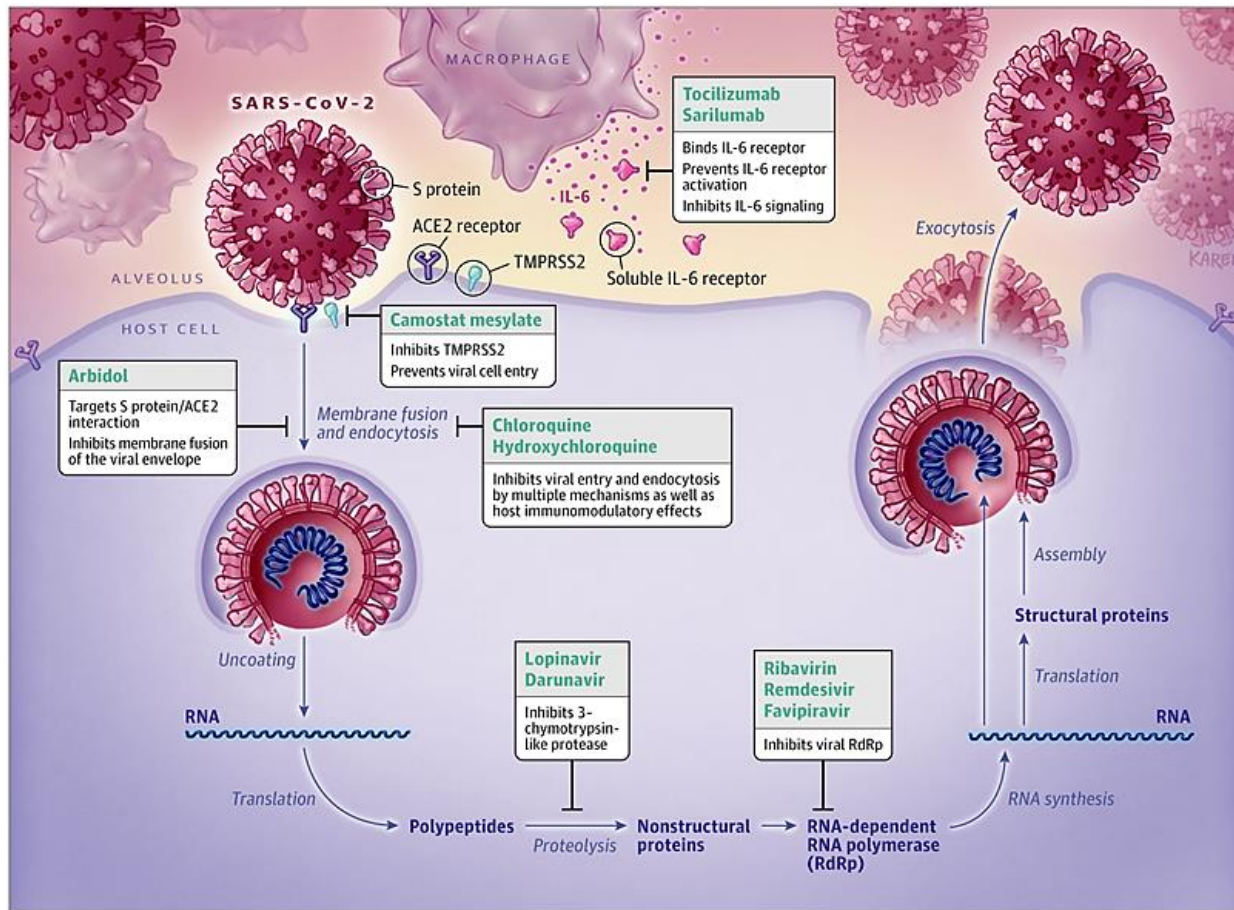
» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019

- **No hay evidencia de ECA de que cualquier terapia potencial mejore los resultados en pacientes con COVID-19 sospechado o confirmado.**
- **No hay datos de ensayos clínicos que respalden ninguna terapia profiláctica.**
- **ClinicalTrials.gov (02/04/20): 351 ensayos activos frente COVID19, 109 de terapia farmacológica**
- **Objetivos farmacológicos:**

- **Acción antiviral**
- **Regulación inmunitaria.**

[Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\): A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019](#)



Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019

Tratamientos que se han venido utilizando en alguna de las estrategias terapéuticas	No existe ningún tipo de evidencia por el momento
<ul style="list-style-type: none">• Lopinavir/ritonavir (LPV/r)• Cloroquina/Hidroxiclороquina• Remdesivir• Tocilizumab (TCZ)• Sarilumab <p>No disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Interferón Beta-1B (IFNβ)• Interferón Alfa-2B	<ul style="list-style-type: none">• Eculizumab.• Danoprevir• Favipiravir• Darunavir/cobicistat• Arbidol (umifenovir)• APN01• Leronlimab• Camrelizumab y timosina• REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron)

[Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 \[Internet\] Madrid: AEMPS.20220](#)

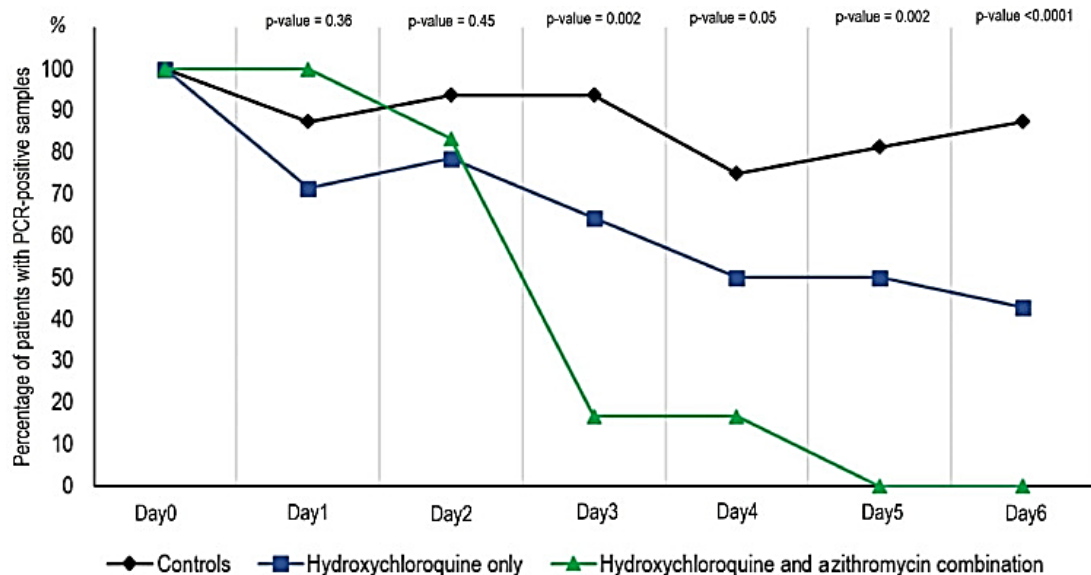
Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ) en el tratamiento de SRSA-CoV-2

- Antimaláricos. mayor uso en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes
- **Datos limitados y en su mayoría empíricos.**
- **Estudios in vitro:** actividad antiviral (replicación) de ambos frente al SARS-CoV-2 y una capacidad para modificar la actividad del sistema inmune (↓IF, TNF)
- **Datos in vivo:**
 - No hay ensayos clínicos publicados
 - 2 estudios con bajo número de pacientes y limitaciones considerables
- Eficacia **evaluándose > 30 ensayos clínicos** (principalmente en China)
- Riesgos (incluso con uso a corto plazo): cardiotoxicidad, convulsiones, reacciones dermatológicas, hipoglucemia
- Riesgo de efectos secundarios en insuficiencia renal y hepática
- HCQ tiene un mejor perfil de seguridad
- **Evidencia muy limitada basado en los datos preclínicos y de seguridad en otras indicaciones**

[AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 \(Internet\) . Madrid: AMPS. 2020](#)
[CEBM: Chloroquine and hydroxychloroquine: evidence for their effectiveness in treating COVID-19](#)

Hidroxiclороquina y azitromicina para tratar COVID19

- n= 36 pacientes ingresados con infección por coronavirus SARS-CoV-2.
- **Grupos:** HCQ (14); HCQ + Azitromicina (6); Sin tratamiento (16)
- **Efecto:** aclaramiento viral de las secreciones nasofaríngeas.
- **Muchas limitaciones**
 - No aleatorizado
 - Sin análisis por intención de tratar
 - Heterogeneidad de la sintomatología clínica y de características basales de pacientes
 - Diferencias en el método de detección de la carga viral entre grupos



Gautret P, et al. HCQ and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949

AEMPS. tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2

A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)

- N= 30 pacientes sin tratamiento previo con COVID-19 aleatorizados
- 15 HCQ 400 mg/d, 5 días+ tratamientos convencional vs tratamiento convencional
- **Efecto:** negativización RNA COVID-19 en muestra faríngea
- **Resultados:**
 - Los hisopos de garganta fueron negativos en 13 (86.7%) casos en el grupo HCQ y 14 (93.3%) en el grupo control ($P > 0.05$)
 - La mediana de duración desde la hospitalización hasta la muestra negativa del ácido nucleico del virus fue de 4 (1-9) días en el grupo HCQ, comparable a la del grupo control [2 (1-4) días, ($U = 83.5$, $P > 0.05$)

[Chen J, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 \(COVID-19\) J Zhejiang Univ \(Med Sci\) 2020, Vol. 49 Issue \(1\): 0-0 DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03](#)

Efectos adversos de asociación HCQ+Azitromicina

- Estudios de cohortes
- > 18 años con artritis reumatoide
- 16 eventos adversos graves (SAE)
- Registros médicos electrónicos: Alemania, Japón, Países Bajos, España, RU y EE. UU

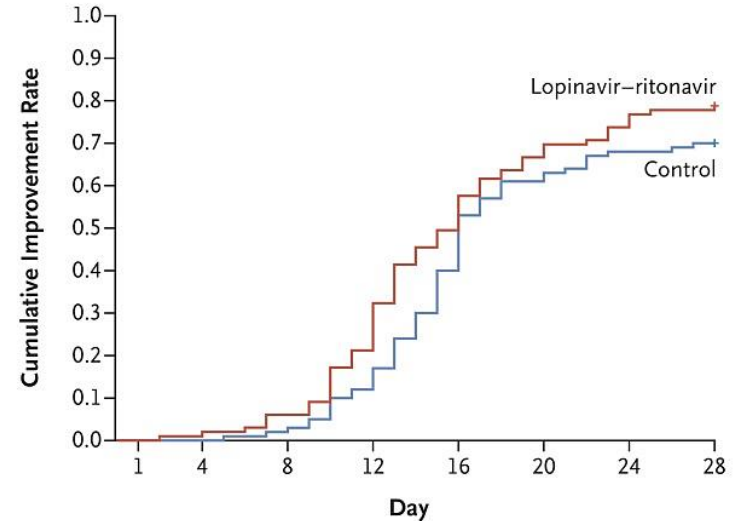
Riesgo	CaIHR2
Mortalidad CV a los 30 días	2.19 [1.22-3.94])
Dolor de pecho / angina	1.15 [IC 95% 1.05-1.26])
I cardíaca	1.22 [IC 95% 1.02-1.45])

- 323,122 usuarios de HCQ-azitromicina
- Tratamiento seguro a corto plazo con HCQ,. Pero con azitromicina puede inducir:
 - **↑15-20% en el riesgo de angina / dolor torácico e insuficiencia cardíaca,**
 - **Doble riesgo doble de muerte por enf. Cardiovascular (1º mes de tratamiento)**
 - Por efectos sinérgicos sobre la longitud del intervalo QT.

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

Tiempo hasta mejoría clínica

- **Inhibidor de la proteasa del VIH**
- actividad in vitro contra otros nuevos coronavirus
- Medicamentos especiales para controlar la distribución
- **Dosis:** 400/100mg (2 comprimidos) cada 12 horas vía oral, (max. 14 días)
- Náuseas y diarrea (hasta 28%) y hepatotoxicidad (2% -10%)
- **No efecto superior de LVP/r en neumonías graves en hospitalizado frente a tratamiento estándar en el “tiempo hasta mejoría clínica”**



No. at Risk

Lopinavir-ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	22
Control	100	100	98	88	60	39	32	30

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282

Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Fecha de actualización: 28 de marzo de 2020 (Internet). Madrid. AEMPS



Remdesevir

- Análogo de nucleótido con amplia actividad antiviral
- Inhibe la replicación viral: terminación prematura de la transcripción de ARN
- Actividad in vitro: SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV
- Actividad in vitro e in vivo: betacoronavirus. Ébola
- España: ensayos clínicos o mediante el programa de uso compasivo
- Efecto adverso: hipotensión infusional
- Dosis de carga 200 mg Ivm (1º día)
- Mantenimiento: 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10
- Experiencia clínica limitada

[Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 . Fecha dactualización: 28 de marzo de 2020 \(Internet\). Madrid. AEMPS](#)

[Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\): A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019](#)

CORTICOIDES

Beneficios:

- Disminuye las respuestas inflamatorias pulmonares es la lesión pulmonar aguda y SDRA
- Mejora pronóstico en SDRA no infeccioso

Perjuicios

- Aclaramiento viral tardío y el mayor riesgo de infección secundaria
- SARS y MERS no informaron de mejor supervivencia

Daños potenciales y la falta de beneficio comprobado para los corticosteroides advierte contra su uso rutinario en pacientes con COVID-19 fuera de un ECA

[Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\): A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019](#)

Anticitoquinas o agentes inmunomoduladores

Anticuerpos monoclonales:

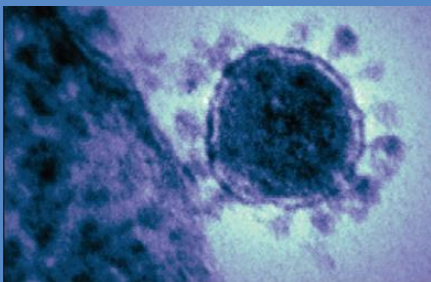
- Actúan frente a citoquinas (IL-6) u otros aspectos de la respuesta inmune innata

Tocilizumab:

- Inmunosupresor, antagonista del receptor de IL-6
- Indicciones: neumonía grave o crítica, fallo orgánico extrapulmonar , necesidad de ventilación pulmonar, Respuesta Inflamatoria Sistémica grave o subsidiario de ingreso en UCI
- No existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de TCZ en el tratamiento de SARS-CoV-2.

Sarilumab:

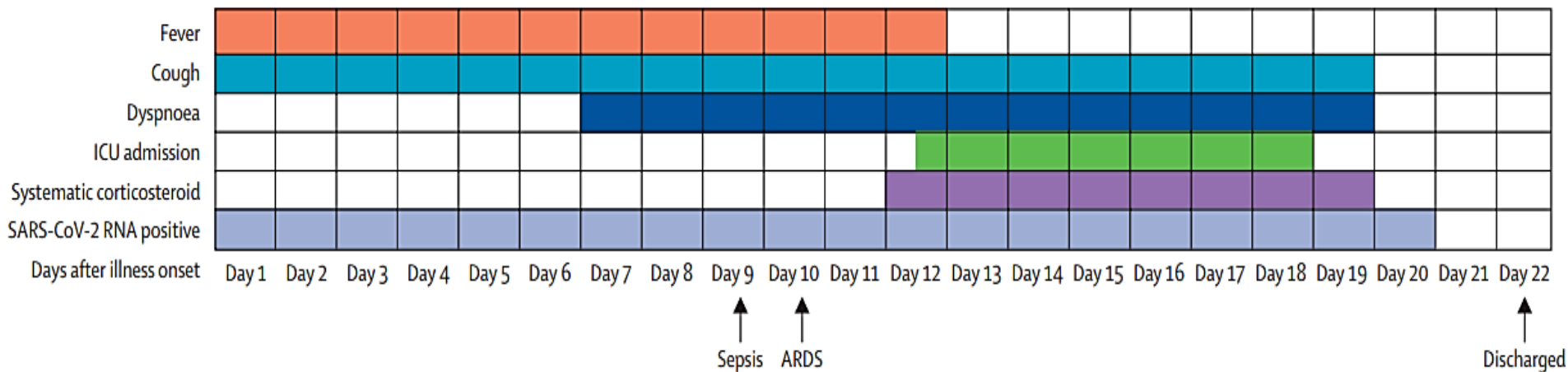
- Inmunosupresor, inhibidor de la IL-6



COVID-19

**Necesidad de
seguimiento al alta**

Supervivientes



Tiempo duración desde el inicio de los síntomas	Media
Fiebre 37,3°C (d)	12 (8-13)
Tos (d)	19 (12-23)
Disnea (d)	7 (4-9)
Eliminación viral respiratoria	20 (17-24) Rango 8 y 37 Dias

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Reactivación de la infección por SRAS-CoV-2

- Estudio con 55 pacientes con **neumonía por COVID-19** confirmada por laboratorio, ingresados en **ingresaron** en el Hospital Zhongnan de Wuhan
- Presentaron **reactivación del SARS-CoV-2**: 5 pacientes (9%)
- Positivización de la PCR : **entre 4 -17 días después de Test (-)**
- **Sin características clínicas** específicas (uno asintomático): fiebre, tos, dolor de garganta , dificultad respiratoria y neutrofilia
- **Buena evolución** clínica
- **Sin factores predictores** de la reactivación.
 - No se diferenciaron ni en la clínica ni en los hallazgos radiológicos o analíticos de los pacientes que no sufrieron la reactivación.
 - Ninguno de los pacientes reactivados tenía enfermedades subyacentes
- **Sin pruebas concluyentes** para determinar si un **medicamento** en particular está asociado con la reactivación del SARS-CoV-2.

[Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation \[published online ahead of print, 2020 Mar 20\]. J Infect. 2020;. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.001](#)

[Grupo de Infecciosas SoMaMFYC. Características clínicas de la reactivación del SRAS-CoV-2. \[Internet Blog\].](#)

Recomendaciones de seguimiento tras alta hospitalaria

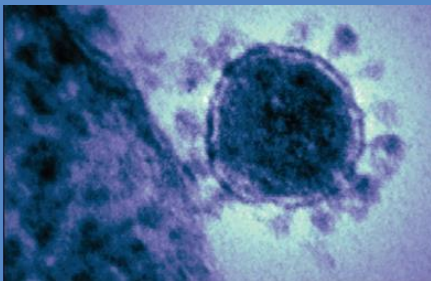
- Aislamiento en **domicilio con monitorización** clínica
- Seguimiento no presencial (**telefónico**)
- Responsables: **personal sanitario**
- Parámetros **clínico-exploratorios**
- Cuestionarios de signos/síntomas de alarma
- **Tiempo aislamiento** según evolución clínica y riesgo epidemiológicos
 - **Sin PCR** : 14 días
 - **PCR negativa a alta**: hasta la mejoría clínica (resolución de la fiebre y hayan transcurrido 3 días desde la resolución de los síntomas)
 - **PCR positiva al alta**: realizar PCR cuando se logre mejoría o 14 días sin PCR
- Valoración individual de **pruebas complementarias**

[Fernández MJ, Riera L, Serrano E.; Y después de la fase aguda del COVID-19 qué...?. \[Internte\] AMF. 2020](#)

[Guía de actuación frente a COVID-19 en los profesionales sanitarios y socio-sanitarios 13.04.2020. Madrid. CCAES. MSCBS](#)

Pruebas complementarias tras alta hospitalaria

Prueba	Comentario
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> No de forma rutinaria Si alteraciones relevantes en el ingreso: atención de función renal o hepática (tranaminasitis) o alteraciones de la coagulación ≥ Un mes desee alta
Radiografía de tórax en caso de neumonía	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda la realización de controles de imagen de forma rutinaria Mala evolución clínica: control según la valoración clínica, Buena evolución clínica en neumonías leves y graves: no control Distress respiratorio, Ingreso UCI o disminución tras capacidad funcional ventilatoria previa (a pesar de curación clínica de síntomas de COVID19): control radiológico no antes de las 6-8 semanas de curación
ECG	<ul style="list-style-type: none"> Si tratamiento con hidroxicloroquina, lopinavir o azitromicina y no se dispone de ECG del ingreso hospitalario o en esta prueba QT > 480 ms



COVID-19

Gracias