

## Informe Científico #3

### Comité Nacional de Emergencia para la Respuesta a la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)

Elaborado por: Robert Paulino-Ramírez, MD, DTM&H, HIVS

Fecha: 03 de mayo de 2020

## Diagnóstico

---

La identificación y el aislamiento rápidos de las personas infectadas son cruciales. El diagnóstico se realiza utilizando características clínicas, de laboratorio y radiológicas. Como los síntomas y los hallazgos radiológicos de COVID-19 no son específicos, la infección por SARS-CoV-2 debe confirmarse mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>1</sup>

En entornos con recursos limitados, no se debe desperdiciar ninguna capacidad de prueba. Es importante destacar que los pacientes solo deben ser evaluados si una prueba positiva resulta en una acción imperativa.

Excepto:

- Personas jóvenes que tuvieron contacto con una persona infectada unos días antes, tienen síntomas leves o moderados y viven solos. No necesitan pruebas de PCR, incluso si tienen fiebre. Una prueba solo sería útil para aclarar si pueden trabajar en un hospital u otras instalaciones de atención. Se podría requerir una prueba negativa antes de comenzar a trabajar nuevamente (48 horas sin síntomas).
- Una pareja que regresa de un punto de epidemia y siente un ligero rasguño en la garganta. Como deberían permanecer en cuarentena de todos modos,
- Una familia de cuatro con síntomas típicos de COVID-19. Hacer pruebas a una sola persona (sintomática) es suficiente. Si la prueba es positiva, no es necesario evaluar a los otros contactos domésticos, siempre y cuando se queden en casa.<sup>1</sup>

## PCR

Hay varios kits de detección basados en qPCR diferentes, ya que los laboratorios de todo el mundo han personalizado sus pruebas de PCR para SARS-CoV-2, utilizando diferentes cebadores que apuntan a diferentes secciones de la secuencia genética del virus.<sup>2</sup>

- Los nuevos test de RT-PCR dirigidos a los genes de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp)/helicasa, espiga y nucleocápside del SARS-CoV-2 pueden ayudar a mejorar el diagnóstico de laboratorio de COVID-19. En comparación con el ensayo RdRp-P2 informado que se utiliza en la mayoría de

---

<sup>1</sup> Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020 Jan;25(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

<sup>2</sup> Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):747-756. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>

los laboratorios europeos, estos ensayos no reaccionan de forma cruzada con el SARS-CoV en el cultivo celular y pueden ser más sensibles y específicos<sup>3</sup>.

## PCR Cualitativa

Una PCR cualitativa ("positiva o negativa") suele ser suficiente en los diagnósticos de rutina. La cuantificación del ARN viral es actualmente solo de interés académico. Los resultados falsos positivos son poco frecuentes. El principal problema de cualquier PCR cualitativa es sobre todo los resultados falsos negativos. Que son debidos en parte a: a) frotis incorrectos y, b) pero también se producen errores de laboratorio.

- Varios estudios han demostrado que los pacientes asintomáticos también tienen resultados positivos de PCR y pueden transmitir el virus<sup>4,5</sup>.
- La eliminación del virus puede comenzar de 2 a 3 días antes de la aparición de los primeros síntomas. Un análisis de un total de 414 hisopados de garganta en 94 pacientes, la carga viral más alta en hisopos de garganta se encontró al momento del inicio de los síntomas. La infecciosidad comenzó a partir de 2,3 días (IC del 95%, 0,8-3,0 días) antes del inicio de los síntomas y alcanzó su punto máximo a los 0,7 días antes del inicio de los síntomas<sup>6</sup>.
- Se estimó que la infecciosidad disminuía rápidamente en 7 días.
- En una cohorte de 113 pacientes sintomáticos, la duración media de detección del ARN del SARS-CoV-2 fue de 17 días (IC 13-22 días), medida desde el inicio de la enfermedad. En algunos pacientes, la PCR fue positiva aún más: el sexo masculino y un curso grave (ventilación mecánica invasiva) fueron factores de riesgo independientes para el desprendimiento prolongado<sup>7</sup>.
- Informes recientes de pacientes han ganado repetidamente mucha atracción de los medios, mostrando resultados positivos después de repetidas PCR negativas y recuperación clínica<sup>8,9,10</sup>.
- Estos estudios plantean la cuestión de la reactivación o reinfección de COVID-19. Estos se han atribuido a problemas metodológicos<sup>11</sup>. A niveles bajos de virus, especialmente durante los últimos días de una infección, la carga viral puede

---

<sup>3</sup> Chan JF, Yip CC, To KK, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2020 Mar 4. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>

<sup>4</sup> Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Feb 21. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>

<sup>5</sup> Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>

<sup>6</sup> He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.

<sup>7</sup> Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: 5818308. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351>

<sup>8</sup> Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020 Feb 27. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>

<sup>9</sup> Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol.* 2020 Apr 9. <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>

<sup>10</sup> Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 8. pii: 5817588. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>

<sup>11</sup> Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Mar 26. <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>

fluctuar y a veces ser detectable, a veces no<sup>12</sup>. La reactivación, y también una reinfección rápida, sería muy inusual para los coronavirus.

## PCR Cuantitativa

Varios estudios han evaluado la carga viral de SARS-CoV-2 en diferentes muestras.

- En un pequeño estudio prospectivo, se analizó la carga viral en hisopos nasales y de garganta obtenidos de 17 pacientes sintomáticos en relación con el día de inicio de cualquier síntoma<sup>13</sup>.
- En otro estudio en 82 individuos infectados, las cargas virales en muestras de hisopo de garganta y esputo alcanzaron su punto máximo alrededor de **5 a 6 días** después del inicio de los síntomas, que van desde alrededor de 79,900 copias/mL en la garganta hasta 752,000 copias por mL en esputo<sup>14</sup>.
- En un estudio sobre muestras de saliva orofaríngea, comparado con SARS-CoV-1, los pacientes con COVID-19 tuvieron la mayor carga viral cerca de la presentación, lo que podría explicar la naturaleza de rápida propagación del SARS-CoV-2. La mediana de la carga viral en la saliva orofaríngea posterior u otras muestras respiratorias en la presentación fue de **5,2 log<sub>10</sub> copias por mL** (IQR 4.1-7.0). En un total de 323 muestras de 76 pacientes, la carga viral promedio en el esputo (17.429 copias/prueba) fue significativamente mayor que en los hisopados de garganta (2.552 copias) y los hisopados nasales (651 copias). La carga viral fue mayor en las etapas iniciales y progresivas que en la etapa de recuperación<sup>15</sup>.
- Según un estudio publicado recientemente, la eliminación del virus comienza 2-3 días antes de la aparición de los primeros síntomas y el perfil de infecciosidad puede parecerse más al de la Influenza que al del SARS<sup>16</sup>.
- Las cargas virales pueden estar asociadas con resultados clínicos graves. En un estudio que evaluó muestras en serie de 21 casos leves y 10 casos graves, se descubrió que los casos leves tenían un aclaramiento viral temprano, con el 90% de estos pacientes con resultados repetidos negativos en RT-PCR al día 10 después del inicio. Por el contrario, todos los casos graves todavía dieron positivo en el día 10 o después del inicio. Sin embargo, se necesitan ensayos grandes y prospectivos para evaluar el papel de la carga viral de SARS-CoV-2 como marcador para evaluar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad<sup>17</sup>.

---

<sup>12</sup> Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

<sup>13</sup> Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>

<sup>14</sup> Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)

<sup>15</sup> Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>

<sup>16</sup> He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Apr 15. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.

<sup>17</sup> Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 19. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)

## Serología

La prueba de anticuerpos es multipropósito:

- a) importancia crítica para determinar la seroprevalencia, exposición previa e identificar donantes humanos altamente reactivos para la generación de suero convaleciente como terapéutico,
- b) rastreo de contactos y la detección de trabajadores de la salud para identificar a aquellos que ya son inmunes. ¿Cuántas personas realmente se infectaron, en cuántas escapó el virus del diagnóstico de PCR y por qué razones, cuántos pacientes son asintomáticos y cuál es la tasa de mortalidad real en una población definida?

La prueba de anticuerpos generalmente se enfoca en antígenos (proteínas). En el caso del SARS-CoV-2, se utilizan diferentes kits de ELISA basados en la proteína nucleocápside recombinante y la proteína de espiga<sup>18</sup>.

- Los datos preliminares sugieren que el perfil de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es similar al del SARS-CoV-1<sup>19</sup>.
- Para el SARS-CoV-1, los anticuerpos no se detectaron dentro de los primeros 7 días de la enfermedad, pero los títulos de IgG aumentaron dramáticamente en el día 15, alcanzando un pico en el día 60, y permaneció alto hasta el día 180 desde que disminuyó gradualmente hasta el día 720. La IgM fue detectada el día 15 y rápidamente alcanzó un pico, luego disminuyó gradualmente hasta que no se pudo detectar el día 180<sup>20</sup>.
- El primer estudio más amplio sobre la respuesta humoral del huésped contra el SARS-CoV-2 ha demostrado que la respuesta humoral al SARS-CoV-2 puede ayudar al diagnóstico de COVID-19, incluidos los casos subclínicos. En este estudio, se analizó la respuesta de IgA, IgM e IgG utilizando un ensayo basado en ELISA en la proteína nucleocápside viral recombinante en 208 muestras de plasma de 82 casos confirmados y 58 casos probables<sup>21</sup>. La mediana de la duración de la detección de anticuerpos IgM e IgA fue de 5 días (IQR 3-6), mientras que la IgG se detectó el día 14 (IQR 10-18) después del inicio de los síntomas, con una tasa positiva de 85.4%, 92.7% y 77.9% respectivamente.

---

<sup>18</sup> Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):747-756. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>

<sup>19</sup> Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report. *J Infect.* 2020 Mar 21 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>

<sup>20</sup> Mo H, Zeng G, Ren X, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology.* 2006 Jan;11(1):49-53. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x>

<sup>21</sup> Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>

## Radiología

La tomografía computarizada (TC) puede desempeñar un papel tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la extensión y el seguimiento de la enfermedad.

- La TC de tórax tiene una sensibilidad relativamente alta para el diagnóstico de COVID-19<sup>22,23</sup>. **Sin embargo, alrededor de la mitad de los pacientes pueden tener una TC normal durante los primeros 1-2 días después del inicio de los síntomas**<sup>24</sup>.
- En estudios ciegos, los radiólogos han intentado diferenciar la neumonía por COVID-19 de otra neumonía viral. La especificidad fue bastante alta, la sensibilidad era menor<sup>25</sup>.
- En un estudio longitudinal que analizó 366 tomografías computarizadas en serie en 90 pacientes con neumonía por COVID-19, el grado de anormalidades pulmonares progresó rápidamente y alcanzó su punto máximo durante los días de enfermedad 6-11<sup>26</sup>. El patrón predominante de anormalidades después del inicio de los síntomas en este estudio fue la **opacidad del vidrio esmerilado** (45-62%). A medida que progresa la neumonía, las áreas de lesiones se agrandan y se convierten en **consolidaciones difusas en ambos pulmones** en pocos días<sup>27</sup>.

---

<sup>22</sup> Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26:200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>

<sup>23</sup> Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Feb 19:200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>

<sup>24</sup> Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Feb 20:200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.

<sup>25</sup> Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020 Mar 10:200823. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>

<sup>26</sup> Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Mar 19:200843 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>

<sup>27</sup> Guan W, Liu J, Yu C. CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 24;W1-W2. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>

## Tratamiento

Revisión por: Carolina Piña, MD/ Robert Paulino-Ramírez, MD

---

### Hidroxicloroquina (HCQ)

- Mahevas et al, publican su experiencia con la HCQ; un total de 181 pacientes fueron randomizados retrospectivamente acorde a si recibieron o no tratamiento con 600 mg al día de HCQ y **reportaron que no hubo reducción en las admisiones a la Unidad de Cuidados Intensivos o la mortalidad**, comparado con el cuidado estándar. Un 27% de los casos del grupo en HCQ desarrolló Síndrome de Distrés Respiratorio vs un 24% del grupo control<sup>28</sup>.
- Entendemos que es un estudio con múltiples limitaciones, por ejemplo, no establece la duración del tratamiento, no evalúa uso concomitante de Azitromicina o su efecto sinérgico; su carácter retrospectivo le confiere riesgo de sesgos por indicación, ya que se usa el fármaco en pacientes con mayor severidad. Al comparar este estudio con otros similares, prospectivos, con demostrada eficacia, resulta imposible realizar cambios en la práctica actual del tratamiento con HCQ.

### Ivermectina

- Se publica el primer estudio realizado en humanos con Ivermectina en COVID-19. Patel et al, estudiaron 1408 pacientes que habían recibido Ivermectina versus tratamiento convencional. Reportan que, en el grupo de Ivermectina hubo disminución de la mortalidad (7.3% vs 21.3%) en aquellos con ventilación mecánica y disminución de la tasa de mortalidad global (1.4% vs 8.5%) vs el grupo control. Concluyen que este fármaco se asocia a menor mortalidad y disminución en la estadía hospitalaria. La dosis administrada fue 150mcg/kg.
- En los resultados, se observa que la mortalidad fue mayor en el grupo sin Ivermectina, pero también era este el grupo con mayor cantidad de pacientes en ventilación mecánica. Entendemos que, a pesar de ser un avance en este tratamiento, no es evidencia suficiente para recomendar su uso. Resta confirmación con estudios randomizados que demuestren seguridad y eficacia<sup>29</sup>.

**NOTA: Las publicaciones a las que se hace referencia no se encuentran en una revista por revision de pares, y el autor principal asociado a una universidad en EE.UU. no presenta tampoco sus hallazgos en una pagina oficial. Basada en la dimencion de un hallazgo de este tipo, se entiende que estas conclusiones no tienen el rigor científico correspondiente. Tampoco se demuestra un analisis consiso sobre su impacto en la deteccion de SARS-CoV-2 en los participantes de los estudios. Estarian pendiente los hallazgos de los equipos locales en que se ha utilizado ivermectina.**

---

<sup>28</sup> Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No Evidence of Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine in Patients Hospitalized for COVID-19 Infection with Oxygen Requirement: Results of a Study Using Routinely Collected Data to Emulate a Target Trial. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. doi:10.1101/2020.04.10.20060699

<sup>29</sup> Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. :12. NO INDEXADO.

## Remdesivir

- Es un profármaco, análogo de los nucleótidos. No está aprobado por la FDA aún para utilizarse como parte del arsenal terapéutico contra el COVID-19. Se han realizado algunos estudios con fines de probar su eficacia contra el virus.
- Grein et al, reportan que el 68% de sus pacientes demostraron mejoría en el soporte de oxígeno luego de tratamiento con este antiviral. Tuvieron una mortalidad de 13% en aquellos con el tratamiento y 60% de efectos adversos reportados, entre estos, elevación de las enzimas hepáticas, diarrea, daño renal e hipotensión. Está limitado por la escasa cantidad de pacientes y la ausencia de grupo control<sup>30</sup>.
- A raíz de estos resultados, se han estado realizando estudios randomizados, por ejemplo, a inicios de esta semana Gilead Sciences anunció los resultados de su estudio de fase 3 *SIMPLE Trial* que evalúa mejoría clínica en pacientes con COVID-19 severo luego de tratamiento por 5 o 10 días con Remdesivir. De forma preliminar reportan mejoría clínica similar con ambos cursos de tratamiento<sup>31</sup>.
- Otro estudio que también ha reportado preliminarmente sus datos es el Adaptive COVID-19 Treatment Trial, avalado por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), demostrando a la fecha, que el 31% del grupo en Remdesivir presentó mejoría clínica en menor tiempo vs placebo ( $p < 0.001$ ), con un tiempo medio de recuperación de 11 días vs 15 días en el grupo placebo<sup>32</sup>.
- Wang et al, estudiaron 237 pacientes en tratamiento con Remdesivir y no encontraron asociación entre el fármaco y el tiempo hasta la mejoría clínica en ambos grupos. Un 66% de los casos se reportó efectos adversos<sup>33</sup>.

**NOTA: Ninguno de estos estudios ha evaluado el estándar de los antivirales, que pruebe disminución de la carga viral del SARS-CoV-2. Con tales resultados recomendamos continuar a la espera de aprobación por la FDA para valorar incluirlo en nuestros protocolos.**

---

<sup>30</sup> Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2007016

<sup>31</sup> Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>

<sup>32</sup> NIH Clinical Trial of Remdesivir to Treat COVID-19 Begins | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. <http://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>

<sup>33</sup> Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. April 2020:S0140673620310229. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9

