





#### Tabla resumen de las diferentes técnicas de diagnóstico de SARS-CoV-2.





#### ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19

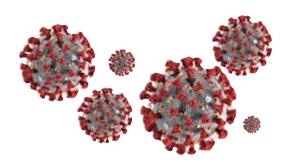
Actualizado 12 de noviembre de 2020

m		Sensibilidad	Especificidad	Hisopo	Toma de muestra por personal especializado	POC*	Pooling **	Tiempo de respuesta	Comentarios
Y 19	RT-PCR (exudado nasofaringeo)	Máxima (Gold standard)	Infección:     Máxima (Gold Standard)     Contagiosidad:     No permite discriminar con precisión	Sí	Sí	No	Posible	2-6h*	La sensibilidad de la RT-PCR en exudado nasofaríngeo se estima que oscila entre el 80-90% y depende de diferentes factores, entre ellos la calidad de la toma de la muestra.  La especificad de la RT-PCR es muy elevada, por encima del 99.5%.
20	RT-PCR (saliva)	5%-100%	Similar al gold standard	No	No	No	Posible	2-6h*	Témica ideal de recogida: saliva escupida.  La sensibilidad depende de la carga viral. En un estudio de validación con muestras de aproximadamente 2000 pacientes, la sensibilidad fue del 5% en pacientes con carga viral baja (< 20.000 copias/mL) y del 97% en individuos con cargas virales intermedias o altas. (Agencia Federal Belga del Medicamento y Productos Sanitarios)  El tratamiento térmico de la muestra y el uso de proteinasa K parece aumentar la sensibilidad de la técnica hasta hacerla comparable a la de la RT-PCR en exudado nasofaríngeo en pacientes sintomáticos (Willye AL el al. NEIM. 2020)  Las discrepancias observadas en sensibilidad dificultan su posicionamiento en ausencia de más evidencia.
	RT-PCR (muestras respiratorias. Detección de varios genes respiratorios- Multiplex)	Similar al gold st	tandard	Sí	Sí	No	Posible	2-6h*	No disponibles actualmente en el mercado. Se prevé disponibilidad limitada. No útiles para entornos en los que exista una alta demanda de diagnóstico de SARS-CoV-2 Encarece significativamente el coste
	Test antigénicos rápidos de última generación (exudado nasofaringeo)	Sintomátic os: =98% (si ≤ 5 días de duración de síntomas)     Asintomáti cos: No conocida	Especificidad: ≥99%	Sí	Sí	Sí	No	15 min	<ul> <li>La sensibilidad y especificidad indicada corresponde a la validación realizada por el Centro Nacional de Microbiología de la prueba.</li> <li>Existen otras pruebas de detección de antígeno de nueva generación que todavía no han sido validadas externamente.</li> <li>Se desconoce cuál va a ser la disponibilidad de estas pruebas en los próximos meses.</li> <li>Requiere un hisopado independiente al necesario para RT-PCR.</li> <li>Se desconoce su rendimiento cuando de utiliza la saliva como muestra.</li> </ul>









PCR SARS CoV2

Frotis naso-faríngeo

Detecta material genético Se usan muchos "kits" Distintos reactivos Distintos aparatos Uso por disponibilidad

Comentarios

PCR "rápida" Se hacen La 7 minutos

PCR "ordinaria" Se hacen 96 Dura 2-3h Todo el día También de noche A demanda

No se puede cuantificar CT (<25; 25-30; >30) Precisa una estandarización

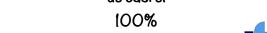
Esa Sensibilidad si:

<7 días

Buena muestra

 La sensibilida de la RT-PCR م nasofaríngeo se estima que oscila entre 80-90% y nde de diferentes factores, entre Especificidad

• La específicad & la toma del 99.5%. de casi el



6000-7000

25-30 euros







Detecta proteínas del virus Se usan muchos "kits"

"rápido" 15' A pie de cama

 Sintomátic os: =98% (si Test antigénicos ≤5 días de rápidos de última duración de Especificidad: ≥99% generación síntomas) (exudado Asintomáti nasofaringeo) cos: No conocida

Frotis naso-faríngeo

Especifico, casi 100% Menos sensible que PCR <80% (síntomas; <7d) Los - contagian menos? Detectan "contagiadores" (sintomáticos y asintomáticos)

Baratos: 4.5 a 6 euros

VÁLIDO SI ALTA PREVALENCIA (si es baja la "fiabilidad" cae al 30%, los +)

No es una prueba para el AUTODIAGNOSTICO

NOVEDAD

Un "hisopo" especial Recogida en Urgencias <5d Enviado a Micro

1° Antígeno (en 30') Si + confirma Covid Si - se hace la PCR

Pacientes sintomáticos: Ag - y PCR + ¿CONTAGIAN?

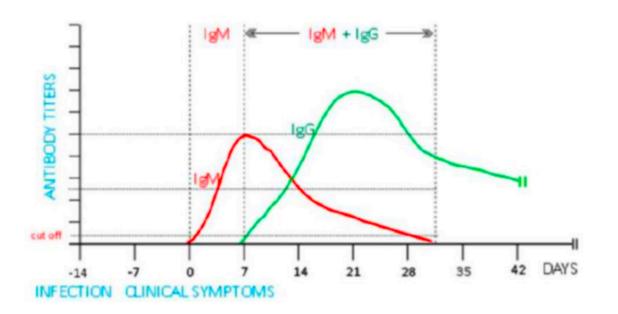






#### Serología SARS CoV2

#### APARICIÓN DE LOS ANTICUERPOS IgM e IgG



Hay Ac de unión (respuesta a infección)

Ac neutralizantes (inmunidad)

Las IgM están muy limitadas
Inespecíficas
Muchas reacciones cruzadas

Las IgG implican "curación" Sensibilidad 97% Especificidad 100%

Pedir "solo" IgGs (son 2 "kits" independientes) No solicitar sistematicamente

Coste: 5-8 euros







# Nan pasado COVID

PCR/test Ag + en últimos 3 meses y hayan pasado 10-15d lgGs + en últimos 3 meses

Aunque sigan siendo PCR+ A estos no hay que hacerles PCR si vienen al Hospital









La PCR es la prueba "Gold standard"

El test de antígeno determina mejor la carga viral "infectividad"

Un test antígeno + confirma

Un test antígeno - no descarta

De pedir "solo" IgGs

Test antígeno - y PCR + , probablemente no contagia









## Revisión actualizada sobre el tratamiento de la Enfermedad COVID-19.

NO hay novedades destacables respecto a las revisiones previas.

Se mantiene las dudas de QUÉ usar, CUÁNDO y A QUIÉN.

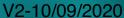
Equilibrio incierto entre aplicar fármacos que no han demostrado de forma definitiva su beneficio y no privar a los pacientes graves de oportunidades de mejora.

AUSENCIA DE EVIDENCIA VS EVITAR YATROGENIA

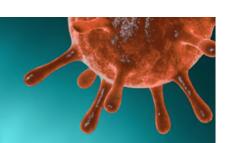












GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO RECOMENDADO	
ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO	Ausencia de sintomas.	Ambulatorio/Domiciliario: Vigilancia telefónica activa diada para pacientes alto riesgo <sup>1</sup> . Resto: Auto-rigilancia de sintomas de riesgo (disnea).	Aislamiento según recomendacioses vigentes de Salud Pública (Verv)	
LEVE	Sintomas respiratorios sin disnea, con frecuencia respiratoria < 22 y con SatO <sub>2</sub> basal ≥ 94%	Ambulatorio/Domiciliario: Vigilarcia telefónica activa diaria para pocientes alto riesgo <sup>1</sup> . Resto: Auto-vigilancia de sintomas de riesgo (disnea)	Aistamiento según recorrendaciones vigentes de Salud Pública, Tratamiento sintomático (preferentemente paracetamol).	
MODERADA O GRAVE	Sintomas respiratorios y disnea e Satō, basal < 94% o pacientes leres de alto riesgo <sup>1</sup> sin posibilidad de vigilancia telulónica activa diaria	Ingreso Hospitalario: Sat0, /24h inicialmente, despoés según situación clínica. Analítica: Hemograma y bioquímica, Fentina, D-dimero, Proteína C reactiva. Valorar: Maestras microbiológicas para investigar infección bacteriana. Troposina. Procalcitonina. ILG basal y en caso de cambio clínico. Scores pronósticos TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en se caso.	Tratamiento sintomático (preferentemente paracetamot).  Oxigenoterapia si precisa*.  Profilaxis tromboembólica*.  Considerar tratamiento antibiótico si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en resultados de estudios microbiológicos*.  Priorizar inclusión en EECC.  Si no es incluido en EECC:  1) Deixametasona* si Ventifación mecánica o ECMO o necesidad de oxigenoterapia para mantener una saturación > 94%.  2) Remdesivir*. Priorizar pacientes que precisen oxigenoterapia para mantener una saturación > 94%, pero no de alto flujo, ventifiación mecanica o ECMO.	
PROGRESIÓN	Considerar hiperinflamación si existe elevación absoluta o progresiva de ferritina, IL-6 o proteína C reactiva <sup>7</sup> .		Considerar afadir preferiblemente dentro de un ensayo clínico <b>tocilizumab<sup>s</sup>.</b> Valorar necesidad de I <b>ngreso en UCI</b>	









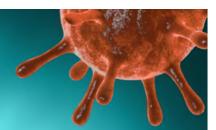
- 5. La OMS, tras realizar un metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados recomienda el uso de esteroides en casos graves o críticos de COVID-19.
- La definición de caso grave de la OMS es diferente a la de estas recomendaciones porque sitúa el umbral de la saturación de O2 en 90% si bien reconoce que esta cifra es arbitraria y debe ser interpretada con cuidado. Debe prevalecer el juicio clínico sobre si una saturación baja es un signo de gravedad o es normal para por ejemplo un paciente con EPOC. Igualmente, una saturación de 90-94% respirando aire ambiente puede ser anormal si el paciente está empeorando.
- El principio activo recomendado de forma preferente es la dexametasona a dosis de 6 mg durante 7-10 días. Como alternativas se pueden utilizar 150 mg de hidrocortisona (50 mg cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de prednisolona (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas).
- Se deben monitorizar los niveles de glucosa independientemente de si el paciente padece o no diabetes.











- La versión previa de estas guías recomendaba el uso de esteroides a partir del 7º día desde el inicio de los síntomas basado en un subanálisis del ensayo RECOVERY. Sin embargo, en el meta-análisis de la OMS este factor no influyó en los resultados siendo el factor determinante la gravedad y no la duración de la infección.
- Es posible que la determinación de biomarcadores de inflamación pueda ser de ayuda para tomar la decisión de iniciar tratamiento esteroideo pero aún no hay evidencia al respecto.
- No se recomienda el uso de ningún esteroide en pacientes con COVID-19 no grave.









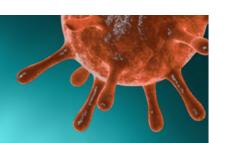
- 6 Durante 5 días, en dosis inicial de 200 mg/24h IV el primer día, seguido de 100 mg/24h IV del día 2 al 5.
- Aunque no existe evidencia es plausible que prolongar la administración hasta un máximo de 10 días podría estar indicado en casos graves que requieren ventilación invasiva o ECMO o en pacientes con inmunosupresión grave.
- El perfil de seguridad de remdesivir no está bien caracterizado aún. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional (lo cual se puede minimizar infundiendo el fármaco en 120 minutos). Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal etc.). No administrar remdesivir si aclaramiento de creatinina es <30 mL/min (o si el paciente está dializado) o si ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad (LSN).











- 7. En el momento actual existe poca evidencia sobre los puntos de corte óptimos de estos biomarcadores para el diagnóstico de estado hiperinflamatorio en pacientes con COVID-19.
- 8. Tocilizumab en pacientes que progresen a pesar del tratamiento con dexametasona (<75 kg de peso, dosis única de 400 mg o >75 kg de peso, dosis única de 600 mg), no presenten valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad, neutropenia y/o co-infecciones.
- Los resultados del ensayo COVACTA comunicados en un preprint no han mostrado beneficio con tocilizumab frente al tratamiento estándar (sin embargo, los pacientes incluidos no tenían por qué presentar datos sugerentes de "hiperinflamación"). Sin embargo, distintos estudios observacionales han mostrado asociación con mejor pronóstico, sobre todo en pacientes en esta situación clínica.



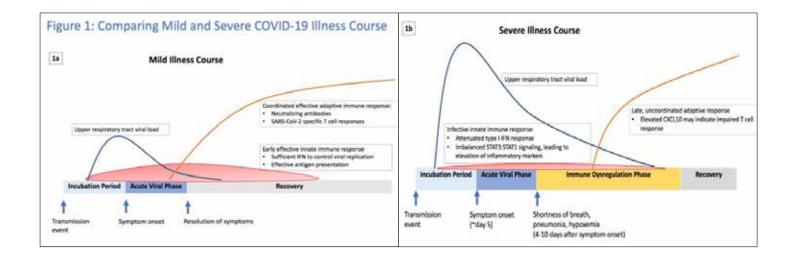




### Accepted Manuscript Immunomodulation as Treatment for Severe COVID-19: a systematic review of current modalities and future directions

Eric A Meyerowitz, Pritha Sen, Sara R Schoenfeld, Tomas G Neilan, Matthew J Frigault ...

Clinical Infectious Diseases, ciaa1759, <a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1759">https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1759</a>
Published: 20 November 2020 **Section:** Review Article









Accepted Manuscript Immunomodulation as Treatment for Severe COVID-19: a systematic review of current modalities and future directions

Eric A Meyerowitz, Pritha Sen, Sara R Schoenfeld, Tomas G Neilan, Matthew J Frigault ...

Clinical Infectious Diseases, ciaa1759, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1759

Published: 20 November 2020 Section: Review Article

The only agent yet to show a mortality benefit for COVID-19 is dexamethasone. In a large open label, UK-based RCT called RECOVERY, over 6000 patients were randomized in a 1:2 fashion to dexamethasone or standard of care, with a lower mortality recorded in the dexamethasone group (22.9% vs 25.7%, p<0.001).

The benefit was largest in those who were mechanically ventilated and there was no benefit among those without hypoxemia. Additionally, a mortality benefit was seen for those who received dexamethasone after 7 days of symptoms, but not if they received the agent before that time.







#### Our systematic evaluation identified 412 tocilizumab and 14 sarilumab peer reviewed articles related to COVID-19.

The results from the RCTs are largely concordant, with neither benefit nor an increased risk of secondary infections. One trial reports a benefit because a composite primary endpoint was met, but mortality at 28days was numerically higher in the tocilizumab arm.

Additional peer-reviewed data are forthcoming, but at this time there is no evidence to support the use of IL-6 receptor inhibition for treatment of COVID-19.







Use of other immunomodulatory agents is described in fewer publications. These agents include anakinra (3 studies), baricitinib (2 studies), and ruxolitinib (1 study).

Treatment of COVID-19 with interleukin-1 receptor antagonism with anakinra has been studied, with no RCTs published to date. Two small non-randomized series have suggested a mortality benefit with this agent, but there are currently no data to support using this agent outside of a clinical trial.[

Based on the press release it is likely that baricitinib will have a role in the treatment of patients with COVID-19, but more details are required from peer reviewed data.







Last updated November 22, 2020 and posted online at <a href="www.idsociety.org/COVID19guidelines">www.idsociety.org/COVID19guidelines</a>.

Please check website for most updated version of these guidelines.

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of

Patients with COVID-19

**Recommendation 5:** Among hospitalized patients with severe\*\*, but non-critical, COVID-19, the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)

**Recommendation 7:** Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against the routine use of tocilizumab. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)

**Recommendation 9:** In hospitalized patients with severe\* COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)







Accepted Manuscript The misleading "pooled effect estimate" of crude data from observational studies at critical risk of bias: The case of Tocilizumab in COVID-19

Imad M Tlevjeh, MD, MSc

Clinical Infectious Diseases, ciaa1735, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1735

Published: 17 November 2020 Section: Correspondence

#### CORRESPONDENCIA

COVID-19 y Argumentum ad ignorantiam o «no todo vale»



COVID-19 and Argumentum ad ignorantiam or «not everything goes»

Sr. Director:

«el desconocimiento de evidencias en contra de la idea que apoyamos cuenta como una evidencia a su favor»

M.L. López Reboiro, C. Sardiña González y J. López Castro Servicio de Medicina Interna, Hospital Público. de Monforte, Lugo, España













