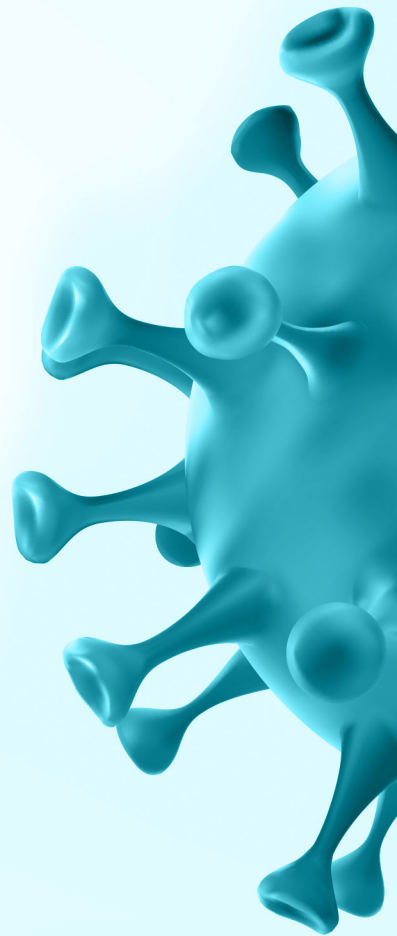




Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias
Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMUR

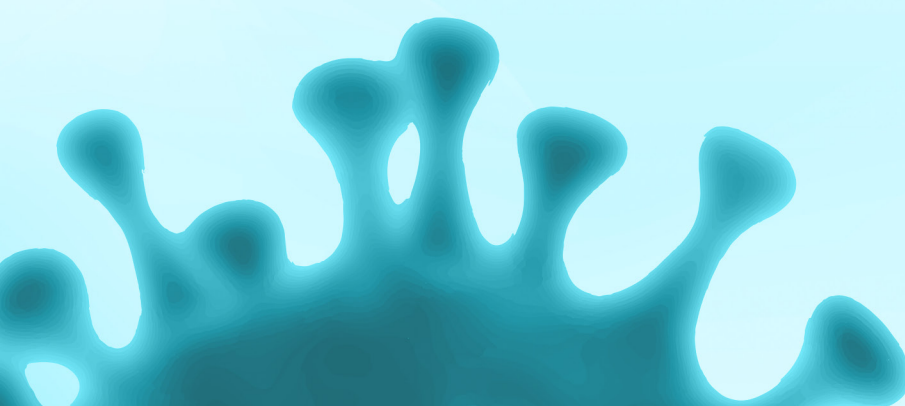
INFORMACIÓN
Y EXPLICACIÓN DE LA
PANDEMIA DEL SIGLO XXI

COVID-19



02

DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA



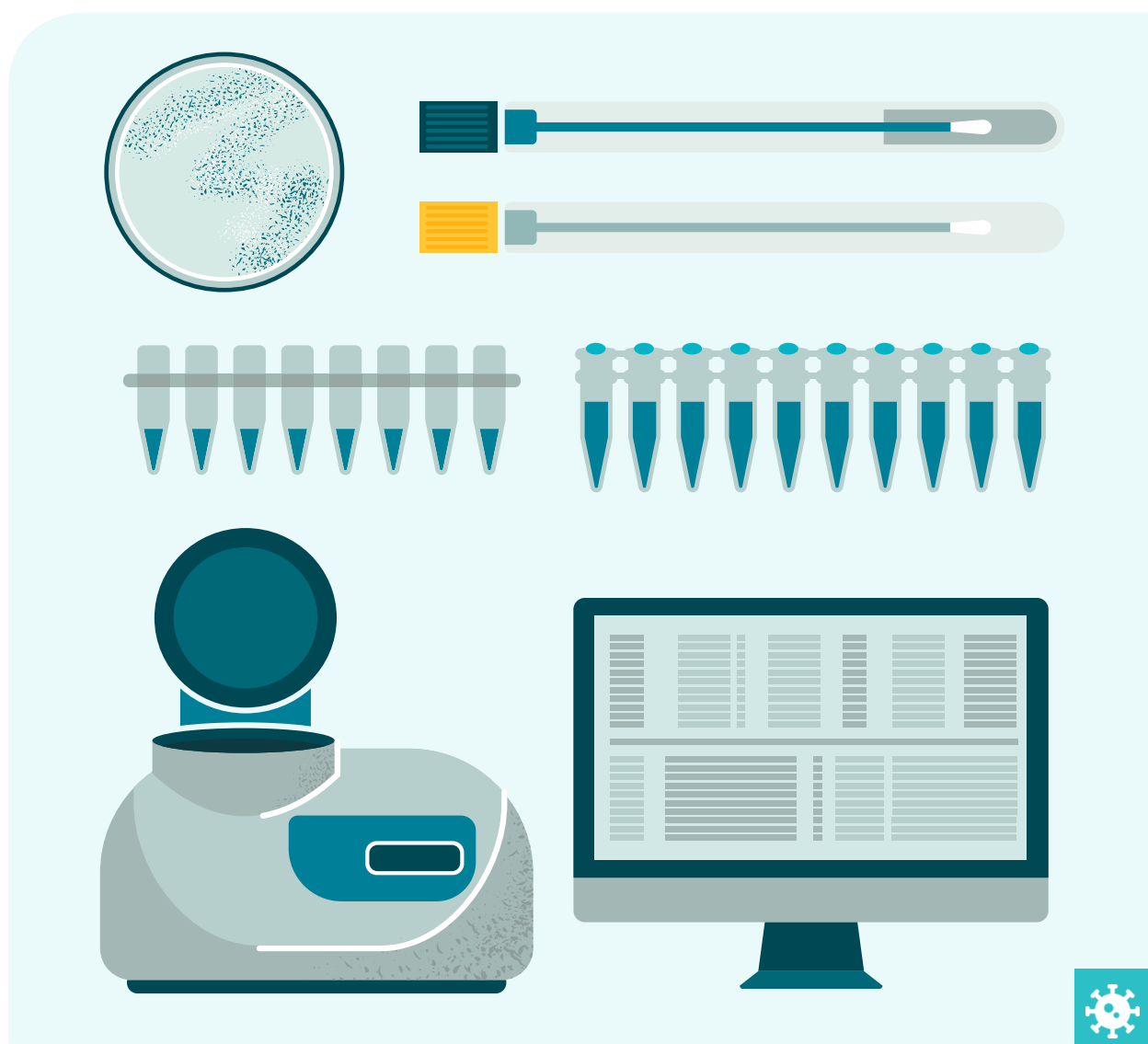
Con la colaboración de:





RT-PCR y carga viral

El test de **RT-PCR*** usado en ensayos, detecta la región altamente conservada RdRp y la variable S del gen. Para ello se usan muestras nasofaríngeas o de esputo.¹



*RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa.²



Las nuevas **indicaciones** del Ministerio de Sanidad en España actualizadas a 15 de marzo de 2020 para la realización del test diagnóstico de detección del SARS-CoV-2 son:³

En un escenario de **transmisión comunitaria sostenida generalizada** se debe realizar la detección de infección por SARS-CoV-2 en las siguientes situaciones.³

- A. **Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encuentre hospitalizada** o que cumpla criterios de ingreso hospitalario.
- B. **Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda** de cualquier gravedad que **pertenezca a alguno de los siguientes grupos:**
 - a. **Personal sanitario y socio-sanitario,**
 - b. **Otros servicios esenciales.**

Se podrá considerar la **realización del test diagnóstico en personas especialmente vulnerables** que presenten un **cuadro clínico de infección respiratoria aguda** independientemente de su gravedad, tras una valoración clínica individualizada.³

No se realizará el test diagnóstico de rutina a aquellas personas que presenten infección respiratoria aguda leve no incluidas en los supuestos anteriores.³

Un **resultado negativo** del test de RT-PCR **no descarta la infección.**² Los falsos negativos iniciales de las muestras orofaríngeas son elevados.⁴ Se recomienda la realización de pruebas repetidas nasofaríngeas o de esputo en casos clínicos sospechosos con un resultado inicial negativo.¹



PCR y test de diagnóstico rápido ¿cómo funcionan y en qué se diferencian?

- La **PCR** localiza y amplifica un fragmento de material genético, en el caso del coronavirus es una molécula de RNA. Si la prueba detecta **RNA del SARS-CoV-2**, el resultado es positivo para COVID-19. Al tratarse de una prueba de diagnóstico directo, se ha podido utilizar desde el momento en que se secuenció el virus. Las características de la PCR son: **alta especificidad**, capacidad de diferenciar entre dos microorganismos muy cercanos evolutivamente; **alta sensibilidad**, pudiendo detectar cantidades de 20 copias/ml, o incluso menos, de material genético viral, y **precocidad**, detectando el virus en las primeras fases de la infección respiratoria. Sin embargo, la prueba tarda varias horas en mostrar un resultado.⁵
- El **test de diagnóstico rápido** no identifica el RNA viral, sino que detecta **anticuerpos** producidos frente al virus utilizando una muestra de sangre o **proteínas** del virus presentes en las muestras respiratorias de exudado nasofaríngeo. Se basa en una **inmunocromatografía en papel**, es decir, una plataforma que tiene 'pegadas' las proteínas del virus para detectar anticuerpos o anticuerpos específicos para detectar las proteínas del virus (su funcionamiento es similar al de los test de embarazo). Sus principales características son: **rapidez**, permitiendo obtener un resultado en 10-15 minutos y que **pueden realizarse en el domicilio**, siempre supervisado por un **profesional sanitario**.⁵
- En aquellos resultados que sean **negativos** mediante el test de diagnóstico rápido, **ante sintomatología de sospecha de COVID-19**, estará **indicada** la realización de la **PCR**.⁵



- Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una **alta carga viral** (entre 10^4 y 10^8 copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). En **pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral** en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los **primeros 5-6 días** tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1.000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días. En **personas con un curso más grave la carga viral es hasta 60 veces mayor** que las que tienen un curso más leve y, además, la excreción viral puede ser **más duradera**. En 191 personas que requirieron hospitalización la **duración mediana de excreción viral fue de 20 días** (rango intercuartílico: 17-24) hasta un máximo de 37 días en los curados y fue detectable hasta el final en los que fallecieron.⁶
- Asimismo, hay estudios que muestran una mayor detección de carga viral en las **vías respiratorias bajas**. Esto es consistente con la observación en los pacientes con MERS quienes tenían mayor carga viral en las vías respiratorias bajas que en las muestras tomadas en las vías respiratorias altas.¹ Otros estudios muestran una mayor carga viral en la **cavidad nasal** comparada con la garganta **sin diferencias** en la carga viral entre los **asintomáticos y los sintomáticos**.⁷





Hallazgos radiológicos

La **radiografía de tórax** habitualmente muestra **infiltrados alveolares bilaterales**. No obstante, pueden ser normales en la infección temprana.⁷

Características clínicas y radiológicas de los casos de COVID-19 hospitalizados de cuatro series de casos.⁶

	Yang <i>et al.</i> (n=52)*	Chen <i>et al.</i> (n=99)	Wang <i>et al.</i> (n=138)	Guan <i>et al.</i> (n=1.009)
Características clínicas	%	%	%	%
Hallazgos Radiológicos				
Infiltrados alveolares unilaterales	ND	25,0		46,0
Infiltrados alveolares bilaterales	ND	75,0	100	ND
Infiltrados intersticiales	ND	ND		13,0
Patrón de vidrio esmerilado	ND	14,0		50,0

* Serie de pacientes críticamente enfermos.

** 40% con criterios de ingreso.

ND: sin datos.

Adaptado de Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica, Enfermedad por coronavirus, COVID-19.

TC tórax parece ser **más sensible y específico**.⁷ Parece que un TC torácico de características normales no puede excluir el diagnóstico de COVID-19, especialmente en pacientes con síntomas.⁸ Ante sospecha de infección y test negativo, se conocen casos con TC tórax con anomalías, que posteriormente han sido positivos en el test RT-PCR.^{1,7}

En un estudio se muestra que las **lesiones observadas en TC tórax son variables**. Parece que pueden ir evolucionando, conociéndose como **lesiones migratorias**, en las que se produce la absorción de las lesiones primarias y la emergencia de nuevas lesiones.⁴

Unos estudios muestran que **al principio se observan nódulos redondos u opacidades en vidrio esmerilado**.^{1,4} Y posteriormente evolucionan a lesiones parcheadas.⁴ Otros estudios muestran neumonías, hasta en un 75% de ellas fueron neumonías bilaterales.⁹



Hallazgos de laboratorio:

- ❄ Las **alteraciones en la coagulación**, especialmente el **aumento del dímero D** y del **tiempo de protrombina**, fueron más frecuentes en pacientes de mayor gravedad.⁶
- ❄ Las **alteraciones en el recuento de células sanguíneas** como disminución del número de linfocitos y plaquetas.^{1,9}
 - En concreto, la **linfopenia** fue el hallazgo hematológico **más frecuente** en **pacientes críticos**.⁶
- ❄ Marcadores positivos de **citólisis hepática** hasta en 1/3 de los pacientes.⁶
- ❄ Un estudio muestra también la **elevación de la lactato deshidrogenasa** en 76% de los pacientes y en algunos otros de la creatinquinasa.⁹
- ❄ Además, hay estudios que muestran otros parámetros asociados a **infecciones graves**:
 - La **trombocitopenia** parece estar también asociada a una mayor gravedad de la infección, siendo un factor de riesgo significativo de mortalidad. No obstante, se observan variaciones inherentes entre individuos.¹⁰
 - El **aumento del recuento de leucocitos** fue significativamente superior en casos graves comparado con casos no graves. Junto con el aumento de la **PCR, procalcitonina y dímero D**, parece representar una mayor inflamación.¹¹
 - El **aumento de procalcitonina**. La procalcitonina puede tener un importante papel para predecir la evolución hacia una forma más severa de la enfermedad, pudiéndose asociar su aumento, con o sin aumento del recuento de leucocitos, a **coinfección bacteriana**.^{7,11,12}
 - La **"tormenta de citoquinas"** como **IL1B, IL6, IL7, IL8**.^{1,13}
 - La determinación **de IL-6 y el dímero D**: relacionando la elevación combinada con una mayor eficacia en la determinación de la gravedad de la infección. Así, consideran como valores elevados: IL-6 superior a 24,3 pg/mL (relacionado con la tormenta de citoquinas) y dímero D superior a 0,28 µg/L.¹³



Alternativas a estudio como posibles pruebas de detección precoz de la infección

- Algunos estudios muestran que la **eosinopenia**, junto con **linfopenia**, podrían ser de ayuda en el diagnóstico temprano de la infección.^{4,11}

Interacción del SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

- El **SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la ACE2** (enzima convertidora de angiotensina 2), **una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, el endotelio, los pulmones y el corazón**. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales **tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis**. Son todos efectos, por tanto, que **reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la Angiotensina II**. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. De hecho, en modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo.⁶
- Por el contrario, la ACE (Enzima Convertidora de la Angiotensina), transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial.⁶
- Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de **Angiotensina II muy elevados**. Y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la **carga viral de SARS-CoV-2** y el **daño pulmonar**. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la **inhibición de la ACE2** por parte del virus. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003.⁶
- Existe una teoría que sugiere la posibilidad de la **replicación** del virus en el **sistema digestivo** humano, donde se encuentran receptores ACE2. La presencia del virus en sangre tras la ruptura del vaso alveolar produciría su diseminación por el cuerpo hasta la reinfección en el aparato digestivo, lo cual exacerbaría la enfermedad.¹⁴



CONCLUSIONES:

- El principal marcador de inflamación fue la **proteína C reactiva**.⁶
- Las alteraciones de la coagulación, **aumento del dímero D y tiempo protrombina**, se asocia a gravedad de la infección.⁶
- La **linfopenia grave** fue el hallazgo hematológico más frecuente en los pacientes críticos.⁶
- La radiografía de tórax muestra habitualmente **infiltrados alveolares bilaterales**⁷ y el TC tórax lesiones variables, partiendo de **opacidades** en vidrio esmerilado.^{4,7}
- Casos graves de COVID-19 presentan **niveles de Angiotensina II muy elevados**, relacionándose este último con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar.⁶

Manifestaciones clínicas

- Los síntomas son indistinguibles de otras infecciones respiratorias.⁷
- La enfermedad puede ser asintomática, sintomática leve o severa, pudiendo llegar a desarrollar neumonía e incluso fallecimiento.^{15,16}
- Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños, incluso algunos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas, como la elevación de la fosfatasa alcalina.⁶
- La experiencia del brote de China sobre la sintomatología de COVID-19 es que el **80%** de los casos confirmados tuvieron **sintomatología leve a moderada** (incluyendo casos de neumonía leve), **13,8%** tuvieron un **curso clínico grave** (disnea, taquipnea $\geq 30/\text{min}$, saturación $\text{O}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, y/o infiltrados pulmonares de $\geq 50\%$ de los campos radiológicos en 24-48%) y **6,1%** presentaron un **curso crítico** (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico). No se pudo determinar el porcentaje de personas asintomáticas.⁶



Características clínicas y radiológicas de los casos de COVID-19 hospitalizados de cuatro series de casos.⁶

Características clínicas	Yang <i>et al.</i> (n=52)*	Chen <i>et al.</i> (n=99)	Wang <i>et al.</i> (n=138)	Guan <i>et al.</i> (n=1.009)
	%	%	%	%
Signos y síntomas				
Fiebre al ingreso	98,0	83,0	98,6	43,1
Tos	77,0	82,0	59,4	67,7
Astenia/Malestar	35,0	ND	69,6	38,1
Anorexia	ND	ND	39,9	ND
Mialgias	11,5	11,0	34,8	14,8
Disnea	63,5	31,0	31,2	18,6
Expectoración	ND	ND	26,8	33,4
Dolor de garganta	ND	5,0	17,4	13,9
Diarrea	ND	2,0	10,1	3,7
Náuseas/vómito	4,0	2,0	10,1	5,0
Mareo	ND	ND	9,4	ND
Cefalea	6,0	8,0	6,5	13,6
Escalofríos	ND	ND	ND	11,4

* Serie de pacientes críticamente enfermos.

** 40% con criterios de ingreso.

ND: sin datos.

Adaptado de Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica, Enfermedad por coronavirus, COVID-19.

Duración de la enfermedad

- El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de **2 semanas** cuando la enfermedad ha sido leve y **3-6 semanas** cuando ha sido grave o crítica.⁶
- El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento.⁶



¿Cuándo se da el alta?

Los **criterios de alta** son:^{16,17}

- Ausencia de fiebre durante al menos 3 días.
- Mejoría en TC torácico en ambos pulmones.
- Remisión de los síntomas respiratorios.
- Dos muestras negativas para el RNA de SARS-CoV-2 obtenidas con una diferencia de al menos 24 horas.



Hay casos observados en los que pacientes mantienen **altos niveles de carga viral** al alta, por lo que estudios sugieren que en función de su carga viral puede ser necesario realizarles RT-PCR así como se sugiere su continuación en cuarentena durante 2 semanas para conocer su estado de salud.¹⁷

Otros casos observados han mostrado resultados de PCR positivos, tras obtener en días previos resultados negativos. No parece estar asociado ni a empeoramiento clínico ni al contagio de personas en contacto. La carga viral en estos casos se desconoce.⁶

Manejo al alta

Aquellos casos, tanto probables como confirmados, que han requerido ingreso hospitalario, podrán recibir el alta si su situación clínica lo permite, aunque su **PCR** siga siendo **positiva**. Sin embargo, deberán mantener **aislamiento domiciliario con monitorización** de su situación clínica al menos **14 días** desde el alta hospitalaria o **hasta** que se obtenga un **resultado** de laboratorio **negativo**.¹⁸

Aquellos casos que al alta tengan un resultado de laboratorio negativo podrán ir a su domicilio sin aislamiento.¹⁸





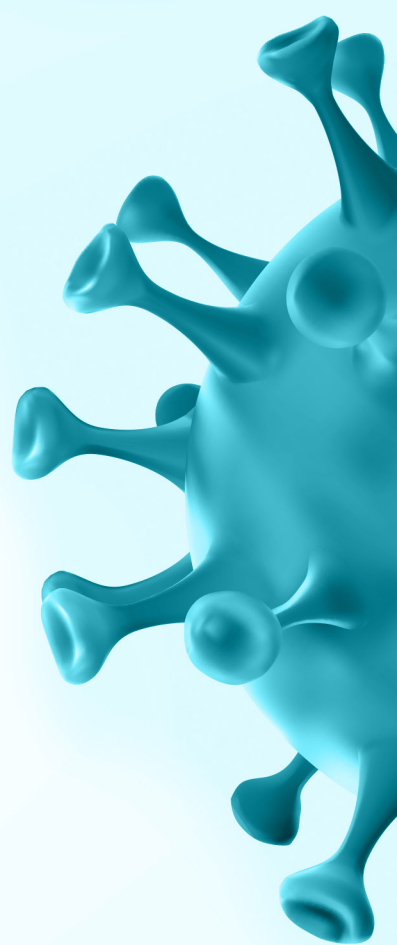
REFERENCIAS:

1. She J, Jiang J, Ye L, *et al.* 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med.* 2020;9(1):19.
2. Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. *JAMA.* 2020.
3. Ministerio de Sanidad. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Actualización 15 Marzo. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf
4. Zhu Y, Liu YL, Li ZP, *et al.* Clinical and CT imaging features of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *J Infect.* 2020. pii: S0163-4453(20)30104-3.
5. Ministerio de Sanidad. Nota de Prensa 24 de marzo de 2020. PCR y test rápidos para el diagnóstico del coronavirus ¿cómo funcionan y en qué se diferencian? Acceso marzo 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4824>
6. Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización; 26 de marzo 2020. Acceso marzo 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf
7. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020.
8. Yang W, Yan F. Patients with RT-PCR Confirmed COVID-19 and Normal Chest CT. *Radiology.* 2020:200702.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507–13.
10. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020. pii: S0009-8981(20)30124-8.
11. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;00:1–12.
12. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) a metaanalysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505190-191.
13. Gao Y, Li T, Han M, *et al.* Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020.
14. Chen W, Lan Y, Yuan X, *et al.* Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):469-473.
15. Bordi L, Nicastrì E, Scorzolini L, *et al.* Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February. 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(8).
16. Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. pii: S0140-6736(20)30566-3. Erratum for: *Lancet.* 2020. pii: S0140-6736(20)30606-1.
17. Wang Z, Yang B, Li Q, *et al.* Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020. pii: ciaa272.
18. Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Actualización; 19 de marzo 2020. Acceso marzo 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf



Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias

Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMUR



A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.