

PROTOCOLO

de preparación para la respuesta ante la contingencia de Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

SECTOR PÚBLICO – PRIVADO – SEGURIDAD SOCIAL

Actualizado el 24/01/2022

MINISTERIO DE
SALUD



GOBIERNO DE LA
PROVINCIA DE
**BUENOS
AIRES**

Tabla de contenido

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resumen de actualizaciones | 3 |
| Introducción | 4 |
| Situación epidemiológica | 4 |
| Vigilancia epidemiológica | 6 |
| Definiciones de caso confirmado por criterio clínico epidemiológico | 7 |
| Caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico (NUEVO) | 7 |
| Caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico fallecido (NUEVO) | 8 |
| Definición de caso de Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM) post COVID-19 en pediatría | 8 |
| Definición de caso sospechoso | 9 |
| Definición de caso confirmado por laboratorio | 10 |
| Definición de caso descartado | 10 |
| Definiciones de contacto estrecho | 11 |
| Definiciones de brote | 12 |
| Brote de COVID-19 | 12 |
| Brote institucional | 12 |
| Brote en escuelas | 12 |
| Definiciones de caso de reinfección y reexposición | 13 |
| Vigilancia Genómica de casos de SARS-Cov-2 | 14 |
| Integración de la vigilancia de COVID-19 y Otras Infecciones respiratorias agudas (NUEVO) | 16 |
| Manejo de casos | 17 |
| Aislamiento en centros hospitalarios | 17 |
| Aislamiento extrahospitalario | 17 |
| Traslado del caso | 17 |
| Registro del lugar de aislamiento y del seguimiento | 18 |
| Tratamiento | 18 |
| Alta del aislamiento de un caso de COVID-19 | 18 |
| Manejo de contactos estrechos | 20 |
| Cuarentena de contactos estrechos en población general (NUEVO) | 20 |
| Seguimiento de contactos (NUEVO) | 21 |
| Notificación y registro del seguimiento de contactos estrechos | 21 |
| Indicaciones de aislamiento preventivo en otros grupos | 22 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Personas que arriben a la provincia provenientes del exterior con indicación de aislamiento preventivo | 22 |
| Medidas de cuidado en población general | 22 |
| ANEXO 1 – Referentes de epidemiología provincial y por región sanitaria | 24 |
| ANEXO 2 – Diagnóstico por laboratorio | 25 |
| Circuito de derivación de muestras según región sanitaria (NUEVO) | 25 |
| Condiciones para la toma de muestra | 26 |
| Condiciones para el transporte de la muestra | 27 |
| Causas de rechazo de la muestra (Muestra no apta) | 27 |
| Recepción de las muestras | 27 |
| Condiciones para la recepción | 27 |
| Procedimiento para la recepción | 27 |
| Consideraciones generales sobre bioseguridad y buenas prácticas en el laboratorio. | |
| Consideraciones específicas para casos sospechosos COVID-19 | 28 |
| Soluciones para descontaminación de instrumental y superficies | 29 |
| ANEXO 3 – Tratamiento | 30 |
| Síndromes clínicos asociados con COVID-19 y recomendaciones sobre tratamiento específico (NUEVO) | |
| Bibliografía | 48 |

Resumen de actualizaciones

El presente Protocolo es una actualización del emitido el 3 de noviembre de 2021 y contiene las siguientes modificaciones:

- **Confirmación por criterio clínico epidemiológico:** se amplía la confirmación por criterio clínico epidemiológico en escenarios con alta circulación de SARS-CoV-2.
- **Aislamiento de casos:** se adecúan las pautas de aislamiento de casos en función del antecedente de vacunación completa (7 días para casos con vacunación completa, 10 días en casos sin vacunación o con vacunación incompleta).
- **Cuarentena de contactos estrechos asintomáticos:** se adecúan las pautas de cuarentena de contactos estrechos, en función de los antecedentes de vacunación y de los antecedentes de infección reciente (no requieren cuarentena las personas con esquema de vacunación completo o recuperado de un episodio de COVID-19 en los últimos 3 meses, requieren 10 días de aislamiento desde el último contacto con un caso confirmado o 7 días de aislamiento y un test negativo las personas sin vacunación o con vacunación incompleta).
- **Definición de contacto estrecho:** Se incorpora la definición de contacto en buque crucero.
- **Vigilancia genómica de SARS-CoV-2:** Se rediseña la estrategia, priorizando el uso de la secuenciación para la sospecha de variantes emergentes, una selección de los casos que requieren internación o ámbitos en los que no está disponible el estudio poblacional para la vigilancia regular de variante por RT-PCR.
- **Manejo de contactos estrechos en población general:** En contexto de alta incidencia de casos de COVID-19 no se recomienda el estudio de contactos estrechos de casos confirmados por laboratorio. Se recomienda priorizar el seguimiento de aquellas personas con factores de riesgo.
- No se encuentra indicado el estudio por laboratorio de personas asintomáticas en contexto de alta incidencia de casos de COVID-19
- **Tratamiento:** Se amplía la indicación de Tocilizumab a pacientes con COVID-19 GRAVE, se discontinúa el uso de Suero Equino Hiperinmune.

Introducción

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) requiere la adopción de medidas de salud pública integrales con el objeto de reducir su transmisión, la mortalidad directa atribuible a la enfermedad y la indirecta por la postergación de los servicios de salud esenciales.

La Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Brotes de la Provincia de Buenos Aires mantiene actualizado este protocolo para la prevención y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), a fin de sistematizar las acciones de respuesta correspondientes al sector salud.

Objetivo del Protocolo

Recomendar la implementación de las medidas de prevención, detección temprana y control para brindar una respuesta sanitaria integral, necesaria para la atención y protección de la población susceptible de COVID-19, reduciendo las complicaciones y letalidad debidas al virus SARS-CoV-2 y procurando además limitar la propagación del virus.

Las definiciones de caso, contacto y medidas a seguir propuestas en este protocolo están basadas en las Recomendaciones para el equipo de salud del Ministerio de Salud de la Nación, **al 24 de enero de 2022**¹ que se encuentran en revisión permanente en función de la evolución y nueva información que se disponga.

Situación epidemiológica

Al 23 de enero de 2022, se habían reportado más de 351 millones de casos confirmados y casi 8 millones de muertes por COVID-19 en más de 200 países. Desde diciembre de 2020 se han notificado variantes de preocupación para la salud pública por su potencial mayor transmisibilidad, evasión de la respuesta inmune o gravedad. Actualmente son cinco las variantes de preocupación (VOC) de SARS-CoV-2, que a partir del 31 de mayo del año 2021 adoptaron una nueva nomenclatura global definida por la Organización Mundial de la Salud: Alpha: VOC 20I/501.V1 (linaje B.1.1.7, originalmente detectada en el REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE); Beta: VOC 20H/501Y.V2 (linaje B.1.351, originalmente detectada en la REPÚBLICA DE SUDÁFRICA); Gamma: VOC 20J/501Y.V3 (linaje P.1, originalmente detectada en Manaus, REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL), las cuales no se encuentran actualmente en circulación; Delta: VOC B.1.617.2 (originalmente detectada en la REPÚBLICA DE LA INDIA) y Omicron (linaje B.1.1.529, aislada en varios países a partir de noviembre de 2021). El inicio de las campañas de vacunación contra el COVID-19 en el mundo se registró el 14/12/2020. Desde entonces se aplicaron un total de 9.89 billones de dosis al 23/01/2022, distribuidas entre 218 países.

En la provincia de Buenos Aires la pandemia presentó un primer pico a fines de agosto y principios de septiembre de 2020 con más de 35 mil casos semanales, particularmente en población adulta en edad económicamente activa, más de 1.200 personas fallecidas semanales por esta causa, con un elevado impacto en los servicios de salud alcanzando un 67% de ocupación de camas de cuidados intensivos de adultos. Durante 2021 se observó un ascenso

¹ Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para equipos de salud. Nuevo Coronavirus COVID-19. [Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/equipos-salud>]

marcado desde la semana 11 con un máximo en la semana (SE) 14, con más de 80 mil casos semanales. En la SE 15 se alcanzó un nivel de ocupación de camas de cuidados intensivos superior al 80% en los municipios de la Región Metropolitana y, en la semana 20, un nivel de ocupación superior al 60% en el resto de los municipios. En dicho período, se identificó la circulación de dos de las variantes de preocupación, Alpha y Gamma, en diferentes municipios. A partir de la SE 47 de 2021 se registra un aumento de casos confirmados, que se mantiene hasta la SE 2 de 2022. Se observa una tasa de incidencia en los últimos 14 días mayor a 500 casos por 100 mil habitantes en todos los municipios de la provincia, constituyendo un **escenario de alta circulación de SARS-CoV-2**.

El 29/12/2020 se inició en la provincia la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en forma progresiva de acuerdo con la priorización de riesgo de la población y la disponibilidad gradual y creciente del recurso. El 3 de agosto se comenzó por el grupo de 12 a 17 años y el 1º de octubre se aprobó la vacunación para el grupo de 3 a 11 años. Para la población objetivo de la campaña, de 3 y más años de edad, se alcanzó, al día de la fecha de actualización del presente protocolo (24 de enero de 2022), el 91,13% de cobertura para la primera dosis, y el 79% para la segunda. Respecto de los niños y niñas de 3 a 11 años, el 70,4% recibieron una dosis de vacuna contra COVID-19 y del 46,8% recibieron dos dosis; en tanto todos los menores de 18 años han alcanzado el 77,4% de cobertura para la primera dosis y 55,8% para la segunda dosis. Por otro lado, para la población objetivo de más de 50 años de edad se han alcanzado coberturas de 98,1% y 94,2%, para primera y segunda dosis respectivamente.

Vigilancia epidemiológica

El objetivo principal de la vigilancia epidemiológica es detectar de manera temprana casos, permitiendo la atención adecuada de pacientes y la implementación de las medidas de investigación, prevención y control tendientes a reducir el riesgo de diseminación de la infección en la población, así como la adecuada atención de los casos graves.

La vigilancia de COVID-19 se inscribe en la vigilancia de las infecciones respiratorias agudas (enfermedad tipo influenza-ETI, bronquiolitis, neumonía, infección respiratoria aguda grave-IRAG, infección respiratoria aguda grave inusitada-IRAGI y sospecha de Virus emergente) que incluye los servicios de atención de los distintos subsectores; las áreas de epidemiología municipales, regionales; provincial y nacional; la Red Nacional de Laboratorios de influenza y otros virus respiratorios; los laboratorios privados con capacidad para el diagnóstico; los laboratorios nacionales dependientes de la ANLIS; los laboratorios de Universidades Nacionales incorporados a la Red; entre otros. Todos ellos participan de manera activa del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, que permite la comunicación en tiempo real entre los actores intervinientes con responsabilidad sanitaria de manera simultánea y desde cualquier lugar del territorio argentino, contando con un sistema de alertas inmediatas ante la notificación de casos y el reporte de resultados de laboratorio, todo ello bajo estrictas medidas de seguridad informática y protección de la confidencialidad de los datos

La COVID-19 en todas sus etapas, **desde la sospecha de caso hasta el seguimiento de su evolución**, se incorporó al Régimen Legal de Enfermedades de Notificación Obligatoria establecido por Ley 15465 ([RESOL-2020-680-APN-MS](#)) y debe ser notificada en forma inmediata (12 horas) y completa al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS^{2.0}) dentro del **Grupo de Eventos: Infecciones Respiratorias Agudas (IRAS), Eventos: Caso sospechoso de COVID-19, Influenza y OVR o Contacto de caso de COVID-19**. Esta normativa contempla como obligatoria la notificación de eventos asociados a la evolución de casos de COVID-19, Es en este marco que la **Mucormicosis asociada a COVID-19** es considerada un evento de notificación obligatoria.

El personal de salud del sector público, privado o de la seguridad social que atienda casos sospechosos y confirmados de COVID-19 y sus contactos está obligado a notificar al SNVS^{2.0} sobre dichos casos, cumpliendo con dicha normativa nacional.

Se encuentra disponible una Guía para la Notificación de un caso sospechoso de COVID-19 o un contacto de caso de COVID-19 al SNVS^{2.0} ([descargar](#)).

Ante dudas acerca de cómo notificar al SNVS, se debe consultar al referente de epidemiología de la correspondiente jurisdicción (ANEXO 1) o bien por mail a snvs.pba@gmail.com.

Los casos sospechosos de **COVID-19** se notifican utilizando la **Ficha de Notificación Individual de CASO SOSPECHOSO DE NUEVO CORONAVIRUS (COVID-19)** ([descargar](#)), la cual debe acompañar a la muestra del caso para su adecuado registro.

Para la detección de un caso de COVID-19 se considerará a toda persona que consulte con un cuadro de presentación aguda compatible con estas definiciones de caso y cuyos síntomas hayan comenzado **dentro de los 7 días previos a la consulta**.

Definiciones de caso confirmado por criterio clínico epidemiológico

En el actual escenario de alta circulación de SARS-CoV-2, se adoptan las siguientes definiciones de caso confirmado.

Caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico (NUEVO)

Toda persona que reúna al menos UN criterio epidemiológico y al menos UNO de los criterios clínicos de los detallados más abajo:

Cumpla al menos uno de los siguientes CRITERIOS CLÍNICOS

1. **Presente dos o más de los siguientes síntomas:** fiebre, tos, odinofagia, dificultad para respirar, vómitos/diarrea, cefalea/mialgias, rinitis/congestión nasal*, **O**
2. **Presente pérdida repentina del gusto o del olfato***

*Los signos o síntomas separados por una barra (/) deben considerarse como uno solo.

Y

Cumpla al menos uno de los siguientes CRITERIOS EPIDEMIOLÓGICOS:

1. Haber tenido **contacto estrecho** con un caso confirmado en los últimos 10 días, **O**
2. Haber participado de un evento o espacio social/laboral u otro en el cual se hayan producido **al menos 3 casos confirmados (brote)**, **O**
3. Resida en una zona con **incidencia superior a 500 casos c/100.000 habitantes** en los últimos 14 días

IMPORTANTE

Todos los casos confirmados por criterio clínico-epidemiológico que hayan sido asistidos en el sistema de salud provincial deben notificarse en el SNVS. Es importante que dichos casos sean evaluados clínicamente para identificar signos de alarma y/o diagnósticos diferenciales.

Los casos confirmados por criterio clínico-epidemiológico en personas: **mayores de 60 años**, en **personas con factores de riesgo**, en **personas gestantes** y en **personas que presenten persistencia o empeoramiento de síntomas, dificultad respiratoria o criterios clínicos de internación** deben ver facilitado su ingreso al sistema de atención médica, recibiendo atención adecuada y oportuna.

Las medidas de control a implementar ante un caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico, deben ser las mismas que se llevan a cabo frente a casos confirmados por laboratorio (aislamiento y control clínico del caso para identificar signos de alarma y/o diagnósticos diferenciales, así como también, identificación y aislamiento de sus contactos estrechos).

Caso confirmado por criterio clínico-epidemiológico fallecido (NUEVO)

Toda persona fallecida que:

- Haya tenido cuadro clínico compatible con COVID-19 (conocido por el médico certificante o referido por terceros)
- No tenga diagnóstico etiológico definido
- No tenga otra causa de muerte conocida
- Independientemente del estado de salud previo

Y

Cumpla al menos uno de los siguientes CRITERIOS EPIDEMIOLÓGICOS:

4. Haber tenido **contacto estrecho** con un caso confirmado en los últimos 10 días, O
5. Haber participado de un evento o espacio social/laboral u otro en el cual se hayan producido **al menos 3 casos confirmados (brote)**, O
6. Resida en una zona con **incidencia superior a 500 casos c/100.000 habitantes** en los últimos 14 días

IMPORTANTE

Se procurará el diagnóstico etiológico por pruebas de laboratorio a los casos confirmados por criterio clínico epidemiológico en personas fallecidas.

Para la vigilancia de la gravedad y letalidad de COVID-19, ésta debe ser parte de la causa que desencadena el evento (internación o muerte). Si COVID-19 fue parte de la cadena de hechos que llevaron a la muerte, aunque sea negativo en el momento del fallecimiento, es una muerte que debe clasificarse como causada por COVID-19. Por el contrario, las internaciones por otras causas en las que se detecta una infección por SARS CoV-2 que no está dentro de las causas del cuadro por el que se está internando, ni influye en su evolución, ni está dentro de la cadena de hechos que llevan a la muerte, no deben considerarse como internaciones o fallecimientos por COVID-19.

Definición de caso de Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM) post COVID-19 en pediatría

Niños, niñas y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días y 2 o más de los siguientes criterios:

- a) Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).
- b) Hipotensión o shock.
- c) Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Troponina /NT-proBNP),
- d) Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, Dímero-D).
- e) Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.

Y

Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos).

Definición de caso sospechoso

La definición de caso sospechoso se reserva para un escenario de **baja circulación de SARS-CoV-2** o para aquellas personas que no reúnan criterio clínico y epidemiológico para la confirmación.

CRITERIO 1

- **Personas no incluidas en el CRITERIO 2**

Toda persona con 2 o más de los siguientes síntomas:

- Fiebre (37,5°C o más)
- Tos
- Odinofagia
- Dificultad respiratoria
- Cefalea
- Mialgias
- Diarrea/vómitos*
- Rinitis/congestión nasal*

sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica

*los síntomas separados por una barra (/) deben considerarse como uno solo

También debe considerarse caso sospechoso a toda persona con **enfermedad respiratoria aguda grave** y toda **persona fallecida sin diagnóstico etiológico definido que haya tenido cuadro clínico compatible con COVID-19** (conocido por el médico certificante o referido por terceros)

O

Toda persona con **pérdida repentina del gusto o del olfato**, en ausencia de cualquier otra causa identificada.

CRITERIO 2

- **Persona que haya recibido un esquema de vacunación completo contra COVID-19, y hayan pasado al menos 14 días desde la última dosis**
- **Personal de salud**
- **Residentes y personal de instituciones semicerradas o de estancia prolongada***
- **Personal esencial****
- **Residentes de barrios populares y pueblos originarios*****
- **Contacto estrecho de un caso confirmado por laboratorio de COVID-19 dentro de los 14 días desde el último contacto**

Con 1 o más de los siguientes síntomas:

- Fiebre (37.5°C o más)
- Tos
- Odinofagia
- Dificultad respiratoria

- Rinitis/congestión nasal

Los síntomas separados por una barra (/) deben considerarse como uno solo

** Penitenciarias, residencias de adultos mayores, instituciones neuropsiquiátricas, hogares de niñas y niños y adolescentes, comunidades terapéuticas, residencias para personas con discapacidad.*

***Fuerzas de seguridad y Fuerzas Armadas, Personas que brinden asistencia a personas mayores o con discapacidad.*

****Se considera barrio popular aquel donde la mitad de la población no cuenta con título de propiedad, ni acceso a dos o más servicios básicos. Fuente: Registro Nacional de Barrios Populares*

Definición de caso confirmado por laboratorio

Toda persona que presente resultado positivo por **técnicas moleculares**: PCR (RT-qPCR/ amplificación isotérmica) para SARS-CoV-2

Toda persona que presente resultado positivo por **prueba de antígenos** de SARS-CoV-2 en muestras obtenidas dentro de los primeros 7 días del inicio de los síntomas

Toda persona que cumple criterios de Síndrome Inflamatorio Multisistémico y que presente resultado positivo por **PCR y/o serología** positiva para SARS-CoV-2.

Definición de caso descartado

Toda persona sintomática sin antecedente de contacto estrecho con un caso confirmado por laboratorio en los últimos 10 días y en la que no se detecte genoma viral SARS CoV-2 por PCR o presente prueba de antígenos negativa en una muestra adecuada.

Toda persona que cumple criterios de Síndrome Inflamatorio Multisistémico y en la que no se detecte genoma viral SARS-CoV-2 por PCR en una muestra adecuada y/o presenta serología negativa para SARS-CoV-2.

IMPORTANTE:

En caso de alta sospecha clínica y prueba de antígenos negativa se indicará aislamiento y continuar el estudio por técnicas moleculares.

En caso de resultados negativos y de alta sospecha, persistencia o desmejoría de los síntomas del caso, se recomienda sostener el aislamiento y realizar nueva toma de una muestra a las 48 horas, adecuando el tipo de muestra al cuadro clínico, para estudio por técnicas moleculares.

En personas con antecedente de contacto estrecho se priorizará la confirmación por criterio clínico epidemiológico.

Ir a [Manejo de casos](#)

Definiciones de contacto estrecho

Para todas las situaciones se considerarán los contactos del caso sospechoso o confirmado por laboratorio o criterio clínico-epidemiológico en un período que se extiende desde las 48 horas previas al inicio de síntomas o de la toma de muestra para el diagnóstico (si se trata de un caso asintomático).

Se considerará **contacto estrecho**:

En la comunidad

- Toda persona que haya proporcionado cuidados a un caso y que no haya utilizado las medidas de protección personal adecuadas
- Cualquier persona que haya permanecido a una distancia menor a 2 metros con un caso durante al menos 15 minutos (ej. convivientes, visitas, compañeros de trabajo)

Adicionalmente debe considerarse:

- Contacto estrecho en **barrios populares, pueblos originarios, instituciones cerradas o de estancia prolongada** a toda persona que:
 - comparta habitación, baño o cocina con casos confirmados de COVID-19
 - concurra a centros comunitarios (comedor, club, parroquia, paradores para personas en situación de calle, etc.) y haya mantenido estrecha proximidad con un caso confirmado (menos de 2 metros, durante al menos 15 minutos)

En un avión/ómnibus

- Todos los pasajeros situados en un radio de dos asientos alrededor de casos durante el vuelo y a la tripulación que haya tenido contacto con dichos casos.

En un buque

- Todas las personas que compartieron un viaje en buque con casos confirmados
- Exclusivamente en los buques crucero, se podrán considerar contactos estrechos a aquellos que hayan compartido en las 48 horas previas al inicio de síntomas, espacios cerrados, en los que no se hayan podido implementar las medidas preventivas (utilización de barbijo, distancia entre personas, ventilación adecuada, etc.) por períodos prolongados. **(NUEVO)**

Ir a [Manejo de contactos estrechos](#)

La definición de contacto en instituciones de salud y su manejo se detallan en el documento específico.

Definiciones de brote

Brote de COVID-19:

Dos o más casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, con comienzo dentro de los 14 días, que pueden tener una exposición compartida (en un evento o institución) y que no fueron identificados como contactos estrechos de casos producidos en otro entorno durante la investigación de casos o el rastreo de contactos.

Brote institucional:

Dos o más casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, dentro de los 14 días, que pueden tener una exposición compartida en la institución y que no fueron identificados como contactos estrechos de casos producidos en otro entorno durante la investigación de casos o el rastreo de contactos.

Brote en escuelas:

Dos o más casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, dentro de los 14 días, que pueden tener una exposición compartida en la escuela (el aula, recreo, actividades comunes, etc.) y que no fueron identificados como contactos estrechos de casos producidos en otro entorno durante la investigación de casos o el rastreo de contactos.

Finalización de brote: Cuando no haya nuevos casos confirmados o sospechosos de COVID-19, después de 28 días de la última exposición (dos períodos de incubación máximo).

Notificación de un brote

Todos los casos correspondientes al brote deben estar notificados nominalmente al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0) incluyendo su evolución y la condición de "**Caso perteneciente a brote de COVID-19**" en la sección Epidemiología del formulario de notificación del SNVS.

La identificación, evolución y finalización del brote deberá ser informado en el **Formulario de notificación de brote** con los datos disponibles al momento de la comunicación.

Definiciones de caso de reinfección y reexposición

Ver documento [Recomendaciones para el manejo de casos de reinfección y reexposición a SARS-CoV-2](#)

En todo el mundo, se han reportado casos con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 luego de la recuperación clínica de un episodio inicial y de la presencia de al menos 2 test negativos por RT-PCR, durante el periodo de convalecencia. La controversia se genera alrededor de la posible interpretación de estos hallazgos: reflejan falsos negativos en la determinación molecular, reactivación viral desde reservorios aún no definidos ni caracterizados o episodios de infección.

Es importante tener en cuenta que la RT-PCR puede persistir detectable por un periodo de tiempo posterior a la infección (mediana de excreción= 20 días, máximo hasta 104 días), debido a la detección de fragmentos de ARN viral, inclusive, si el virus no es viable. **La detección de material genético del virus con la técnica RT-PCR, no es necesariamente sinónimo de infección activa.** El único método que determina la viabilidad del virus es el cultivo. Una medida indirecta de la probable infectividad es la cuantificación de la carga viral.

Manejo de casos de reexposición

En aquellas personas que se han recuperado de un episodio de COVID-19 confirmado por laboratorio y que presentan una **nueva exposición al virus, dentro de los tres meses del episodio inicial**, no es necesaria la realización de cuarentena ni repetir las pruebas de detección del SARS-CoV-2 en el contexto de esta nueva exposición si se mantiene asintomática.

Todas las personas, independientemente de si han tenido COVID-19, o de si presentan o no síntomas, **DEBEN CONTINUAR CON TODAS LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DE SARS-CoV-2.** (uso de barbijo/mascarilla, lavado de manos, distanciamiento, ventilación de los ambientes, etc.)

Vigilancia Genómica de casos de SARS-Cov-2

La vigilancia genómica de SARS-CoV-2 es importante para el monitoreo de tendencias y la prevalencia de variantes genéticas de virus circulantes existentes y emergentes; permite detectar de manera oportuna variantes de interés para la salud pública, que puedan ocasionar una mayor transmisibilidad, mayor severidad en el cuadro clínico, fallos de tratamiento, vacunales, etc.

Tamizaje de variantes por PCR

Para el estudio poblacional de frecuencia de variantes en circulación es, al momento, la estrategia recomendada, ya que se encuentra un alto grado de correlación entre la caracterización por RT-PCR de mutaciones puntuales y deleciones con la técnica de referencia (secuenciación). Puede llevarse adelante con procesamiento individual de las muestras o con metodología de procesamiento agrupado de muestras (pooles).

Todos los estudios de variantes por PCR en vigilancia poblacional deberán ser notificados en forma NUMÉRICA SEMANAL (agrupado de laboratorio) en el marco del grupo de eventos "Variantes de SARS COV-2 por RT-PCR en vigilancia poblacional", en el cual se notifican la cantidad de muestras estudiadas y la cantidad que obtiene resultado positivo por grupo de edad en forma semanal. Los eventos definidos dentro de este grupo son:

- Mutaciones características variante Gamma (P.1)
- Mutaciones características variante Lambda (C.37)
- Mutaciones características variante Delta (B.1.617.2)
- Mutaciones características variante Alfa (B.1.1.7)
- Mutaciones características variante Beta (B.1.351)
- Mutaciones características variante Omicron (B.1.1.529) (NUEVO)

Para notificar en este grupo de eventos se debe solicitar el permiso correspondiente a los/as referentes de SNVS 2.0 habituales.

Se recomienda utilizar esta técnica con una estrategia de selección estadística de muestras que resulte representativa de la población en estudio entre las muestras positivas para SARS-CoV-2.

Las muestras positivas por tamizaje no requieren estudio de secuenciación en el marco de la vigilancia regular. Si no pudiera identificarse la variante involucrada y se sospecha la emergencia de una nueva variante, es recomendable derivar la muestra para su secuenciación, en el marco del evento de notificación nominal "**Vigilancia genómica de SARS-CoV-2**".

Estudio de variantes genómicas de SARS-CoV-2 por secuenciación

Las muestras estudiadas por secuenciación genómica son notificadas con modalidad nominal dentro del evento "**Vigilancia genómica de SARS-CoV-2**".

En el actual contexto epidemiológico, se recomienda reservar el uso de esta técnica para:

1. La búsqueda de variantes emergentes, cuando las mismas no puedan ser caracterizadas con el uso de RT-PCR o esta técnica no se encuentre disponible.
2. En casos de COVID-19 que por su severidad hayan requerido internación.

En el marco de esta vigilancia, sólo se secuenciarán muestras que se encuentren notificadas en SNVS 2.0 en las cuales conste:

- en la solapa de laboratorio la muestra remitida con su establecimiento y fecha de toma, con su correspondiente derivación al laboratorio que realice la secuenciación

- en la solapa de epidemiología el grupo correspondiente al motivo de secuenciación dentro de “Factores de riesgo/Vías más probables de transmisión/otros antecedentes de interés”. Al momento se encuentran disponibles las siguientes categorías, las cuales pueden ser modificadas, según el interés que revista el estudio de cada una en el escenario sanitario en curso:

- **Vigilancia general de las variantes circulantes en la comunidad (vigilancia regular):** selección semanal de muestras que resulte representativa de los casos producidos en la comunidad a nivel regional.
- **Investigación de nuevas variantes en sospechas de reinfecciones:** no resulta de interés su estudio en el contexto actual. **(NUEVO)**
- **Investigación de nuevas variantes en pacientes vacunados:** en casos moderados y graves en los que hayan transcurrido al menos 14 días entre la fecha de la dosis aplicada y el inicio de los síntomas
- **Investigación de nuevas variantes en escenarios de alta transmisibilidad o virulencia:** según indicadores epidemiológicos para definir proporción anormalmente elevada de casos graves
- **Investigación de nuevas variantes en viajeros provenientes del exterior:** se considera utilizar en caso de reporte de aparición de nueva variante a nivel internacional. **(NUEVO)**
- **Casos graves en personas gestantes**
- **Investigación de variante en pacientes graves en < 60 años sin factores de riesgo**
- **Investigación de variante en caso asociado a brote o conglomerado:** no resulta de interés su estudio en el contexto actual. **(NUEVO)**

Para mayor información de las estrategias disponibles se encuentra el documento técnico [Integración de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 a la vigilancia de COVID-19 a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud](#).

Derivación al Laboratorio Nacional de Referencia INEI de ANLIS-Malbrán.

Las muestras deberán estar acompañadas de la Ficha epidemiológica completada en su totalidad. Es necesario que se completen los datos de fecha de inicio de síntomas y fecha de toma de muestra, además del caso en el SNVS 2.0. En el caso de fallo vacunal se deben explicitar también las fechas de aplicación de cada dosis y la marca de la vacuna aplicada.

Se aceptarán muestras de HNF o Saliva con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 y que hayan desarrollado un Ct menor o igual a 25 en la reacción RT-PCR en tiempo real para los genes E, N o S. El valor de Ct de la muestra deberá estar aclarado en la Ficha Epidemiológica. Las muestras deben mantenerse refrigeradas (4 a 8 °C) y enviarse al laboratorio dentro de las 24 a 48 horas. Si no se pueden enviar dentro de este período, se recomienda congelarlas a -70 °C hasta que se envíen, debiendo asegurarse la cadena de frío. Se debe tratar de evitar el congelamiento y descongelamiento para impedir su degradación.

El envío de las muestras debe realizarse respetando las normas internacionales para el envío de Sustancias Biológicas. Se enviarán en los triple envases correspondientes, indicando en el envase exterior que se trata de MUESTRAS PARA SECUENCIACIÓN.

Las muestras que se envíen a ANLIS-Malbrán serán recibidas en la Receptoría de análisis del predio: de lunes a viernes de 8 a 18 hs., y sábados y domingos en la Guardia de 10 a 19 hs. Dirección: Avenida Vélez Sarsfield 563, CABA. Teléfono: 4303-1806.

Vigilancia regular de variantes con coordinación con el grupo PAIS: Envío de muestras sólo mediante coordinación con el nivel central.

Integración de la vigilancia de COVID-19 y Otras Infecciones respiratorias agudas (NUEVO)

En la integración de la vigilancia de COVID-19 dentro de la vigilancia de infecciones respiratorias agudas, debe preverse la vigilancia de otros virus respiratorios de la siguiente manera:

- **Casos sospechosos de COVID-19 SIN criterio clínico de internación hospitalaria:** en los establecimientos que funcionen como Unidad Centinela se seleccionará una proporción de las consultas por enfermedad tipo Influenza (ETI) y se indicará la toma de muestra preferentemente para PCR (RT-qPCR/ amplificación isotérmica) para el estudio de SARS-CoV-2. En caso de resultar negativa se procurará el estudio por RT-PCR para Influenza A y B según la [Guía de Vigilancia de Infecciones Respiratorias Agudas 2020](#)
- **Casos sospechosos de COVID-19 CON criterio clínico de internación hospitalaria:** se estudiarán de manera simultánea con Inmunofluorescencia (IF) secreciones nasofaríngeas para diagnóstico de virus estacionales en población pediátrica y PCR para diagnóstico de COVID-19.

Para población adulta, además de la investigación para SARS-CoV-2 se estudiarán por RT-PCR, Influenza A y B y los virus que pudieran incluirse a posteriori en el marco de estrategias nacionales de vigilancia, según las recomendaciones de la OPS para la vigilancia de influenza de rutina y los casos de IRAG e IRAGI.

Manejo de casos

Aislamiento en centros hospitalarios

- Casos sospechosos y confirmados de COVID-19 con criterio clínico de internación hospitalaria:
 - Factores de riesgo: edad ≥ 60 años, diabetes, enfermedad cardiovascular o respiratoria crónica, insuficiencia renal, cirrosis, inmunocompromiso o embarazo
 - Neumonía
 - Hipoxemia
 - Otro criterio de internación

Aislamiento extrahospitalario

- Casos sospechosos y confirmados COVID-19 con síntomas leves y sin criterios de internación hospitalaria

El **aislamiento domiciliario** se indica para casos sospechosos y confirmados sin criterio clínico de internación, siempre que se cumplan las condiciones del [LISTADO DE CHEQUEO DE CONDICIONES DE AISLAMIENTO DOMICILIARIO](#)

Los viajeros o turistas que se identifiquen como casos de COVID-19 o contactos de un caso de COVID-19, no deberán realizar aislamiento en hoteles o alojamientos que no hayan sido destinados a tal fin. Se encuentran disponibles los criterios para el [Manejo de casos y contactos](#) en este contexto.

Traslado del caso

Las derivaciones que deban realizarse a otros establecimientos provinciales o municipales deben gestionarse mediante el **Sistema de solicitud de derivaciones de la provincia de Buenos Aires (SIES)**. El registro en el sistema es de vital importancia para el trabajo articulado en la Red Asistencial de la región.

Durante el traslado se recomienda que:

- El transporte de el/la paciente se realice en una ambulancia con la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte de la/el paciente.
- El personal que intervenga en el transporte (salvo el conductor, si no sale de la cabina) sea informado previamente y utilice el equipo de protección personal adecuado para manejo de casos respiratorios.
- El/la paciente lleve colocado un barbijo quirúrgico.
- El/la paciente vaya sin acompañantes en la ambulancia. En el supuesto de que sea imprescindible que esté acompañado (dependiente, menor u otra circunstancia), esa persona debe colocarse un barbijo quirúrgico.
- Una vez finalizado el transporte, se proceda a la desinfección del vehículo con los productos habituales y a la gestión de residuos de acuerdo con el procedimiento habitual (ver Recomendaciones para la limpieza de ambulancias en el marco de la contingencia por COVID 19 al final de este documento).

Registro del lugar de aislamiento y del seguimiento

Los casos sospechosos y confirmados deben realizar aislamiento estricto. En caso del aislamiento en centros hospitalarios se deberán incorporar los datos correspondientes a la internación en la **Solapa Clínica** del SNVS, incluyendo la fecha de internación, si requirió cuidados intensivos y asistencia respiratoria mecánica. En el caso de que se haya otorgado el Alta, se deberá especificar la condición al alta correspondiente.

El sistema de información disponible para el registro del seguimiento diario de los casos confirmados es **Asistencia COVID**.

Tratamiento

Las recomendaciones realizadas por el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires se encuentran contenidas en el **ANEXO 3** del presente documento.

Estas recomendaciones se irán actualizando según la evolución de la pandemia a nivel local, la disponibilidad de insumos, la evidencia científica disponible y el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso.

Alta del aislamiento de un caso de COVID-19

Casos confirmados de COVID-19 con Neumonía grave, definida como:

- Neumonía, incluye diagnóstico clínico radiológico de neumonía más cualquiera de los siguientes criterios:
 - Frecuencia respiratoria > 30/minuto
 - Saturación de O₂ <93% (aire ambiente)
 - Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM)
 - Incremento de los infiltrados >50% en 24 a 48 horas
 - Alteración de la conciencia - Deterioro del sensorio
 - Inestabilidad hemodinámica
 - CURB-65 \geq 2 puntos
 - Requerimiento de UTI

Continuar con el aislamiento al menos hasta 10 días desde el inicio de los síntomas, **MÁS** al menos 72 horas después de la involución o estabilidad de los síntomas respiratorios (no considerar disgeusia/anosmia), **MÁS** RT-qPCR negativa en una muestra respiratoria de hisopado nasofaríngeo. En caso de obtener un RT-qPCR positiva, reevaluar luego de 21 días desde el inicio de los síntomas. En caso de persistir detectable por PCR luego de 21 días, se recomienda otorgar el alta en ausencia de síntomas y con una evolución del CT en aumento (estimador de la carga viral que resulta creciente en la medida que esta disminuye).

Casos confirmados de COVID-19 (por laboratorio o por criterio clínico-epidemiológico) con formas leves o moderadas: **(NUEVO)**

- **Casos confirmados sin vacunación o con esquema incompleto:**

10 días de aislamiento desde la fecha de inicio de síntomas o, para personas asintomáticas, desde la fecha de toma de muestra **MÁS** al menos 72 horas después de la involución o estabilidad de los síntomas respiratorios (no considerar disgeusia/anosmia).

- **Casos confirmados con esquema de vacunación completo** (Con la dosis de refuerzo aplicada o con menos de 4 meses de aplicada la segunda o tercer dosis del esquema primario, en los casos en que dicho esquema comprenda 3 dosis)²: **(NUEVO)**

7 días de aislamiento desde la fecha de inicio de síntomas con al menos 48 horas sin síntomas o con síntomas leves, más 3 días de cuidados especiales (no concurrir a eventos masivos ni reuniones sociales, utilizar barbijo de forma adecuada, bien ajustado, tapando nariz, boca y mentón- en forma permanente en ambientes cerrados o abiertos donde haya otras personas, mantener la distancia social, ventilar los ambientes de manera continua, extremar los cuidados ante la presencia de personas con factores de riesgo).

² Para personas mayores de 50 años que recibieron Sinopharm y personas inmunocomprometidas, el esquema primario de vacunación comprende 3 dosis.

Manejo de contactos estrechos

Cuarentena de contactos estrechos en población general (NUEVO)

Los **contactos estrechos de un caso confirmado de COVID-19** deberán ser informados dentro de las 24 horas de su condición y, de corresponder, iniciar inmediatamente el aislamiento.

- **Contactos estrechos asintomáticos sin vacunación o con esquema incompleto** (sin dosis de refuerzo y con más de 4 meses de la aplicación de la segunda o tercera dosis del esquema primario – en los casos en que dicho esquema comprende 3 dosis- como las personas mayores de 50 años que recibieron Sinopharm y las personas inmunocomprometidas):

10 días de aislamiento desde el momento del último contacto con el caso confirmado, o 7 días de aislamiento y un test negativo a partir del séptimo día (test rápido de antígeno o técnicas moleculares).

Durante el período de aislamiento deben cumplir las siguientes medidas de cuidado:

- No salir del domicilio
 - No recibir visitas
 - No tener contacto estrecho con otras personas (distancia mínima de 2 metros)
 - Lavarse las manos con agua y jabón o alcohol en gel periódicamente
 - No compartir utensilios de cocina (plato, vaso, cubiertos, etc.), mate y utilizar elementos de aseo de forma exclusiva (jabón, toalla)
 - Ventilar los ambientes
 - Al toser o estornudar, cubrirse la nariz y la boca con el pliegue interno del codo o usar pañuelo descartable (desechar inmediatamente)
 - Limpiar y desinfectar las superficies y objetos de uso frecuente (especialmente mesas, mesadas, sillas, escritorios de trabajo y otros utilizados diariamente como picaportes y teléfono celular) de la siguiente manera
 - Con una solución de agua y detergente
 - Enjuagar con agua limpia
 - Desinfectar con una solución de 100 ml de lavandina de uso comercial en 10 litros de agua
 - No es necesario el uso de barbijo en ausencia de síntomas.
 - Ante la presencia de síntomas (tos o temperatura de 37,5°C, dolor de garganta, falta de aire, anosmia/disgeusia), comunicarse, si es posible telefónicamente, de inmediato con el servicio de salud.
- **Contactos estrechos asintomáticos con esquema de vacunación completo** (con la dosis de refuerzo aplicada hace más de 14 días o con menos de 4 meses de aplicada la segunda o tercer dosis del esquema primario -en los casos en que dicho esquema comprende 3 dosis: personas mayores de 50 años que recibieron Sinopharm y personas inmunocomprometidas) **o que se han recuperado de un episodio de COVID-19 y que presentan una nueva exposición al virus, dentro de los tres meses del episodio inicial** (90 días).

Se encuentran **exceptuados de efectuar aislamiento preventivo**, pueden continuar con su actividad laboral y deben extremar las medidas de cuidado:

- Ventilar de modo permanente los ambientes.
- Mantener distancia social de 2 metros respecto a otras personas.
- Usar barbijo bien ajustado, tapando nariz, boca y mentón en ambientes cerrados.
- Automonitorear síntomas, con control de temperatura dos veces por día.
- Evitar concurrir a eventos masivos, reuniones sociales.
- Extremar los cuidados ante la presencia de personas con factores de riesgo.

En el contexto de alta incidencia de casos de COVID-19 **no se recomienda el estudio por laboratorio de contactos estrechos de casos confirmados en población general.**

Si aparecieran síntomas compatibles con la definición de caso, será considerado caso confirmado por criterio clínico y epidemiológico.

La definición de contacto en instituciones de salud y su manejo, se detallan en el documento específico.

Seguimiento de contactos (NUEVO)

- En escenario de alta circulación de SARS-CoV-2 se recomienda el seguimiento de contactos con factores de riesgo y la gestión de su ingreso al sistema de atención médica en caso de comenzar con síntomas para una atención adecuada y oportuna.
- Se propicia utilizar la herramienta de autorreporte de síntomas a través del SIP- Sistema Interactivo de la Provincia de Buenos Aires y la aplicación CuidAR.
- En caso de inicio de síntomas se recomienda comunicarse con la línea 148 para solicitar orientación para su atención.

Consideraciones especiales para contactos en buques

Cuando se detecte un caso confirmado en un buque, idealmente se indica la cuarentena de todos los pasajeros y tripulación dentro del medio de transporte. De no haber sido aplicada esta medida, se recomienda indicar el aislamiento domiciliario, descrito más arriba.

Notificación y registro del seguimiento de contactos estrechos

Los contactos estrechos que se encuentren bajo monitoreo activo durante el período de cuarentena podrán ser notificados a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud por SNVS 2.0 al **Grupo de Eventos: Infecciones respiratorias agudas, Evento: Contacto de caso de COVID-19.**

Ante dudas acerca de cómo notificar al SNVS consulte en www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia.

El seguimiento de los contactos estrechos se reporta en el **Sistema de seguimiento.**

Indicaciones de aislamiento preventivo en otros grupos

Personas que arriben a la provincia provenientes del exterior con indicación de aislamiento preventivo

Quienes arriben a la provincia de Buenos Aires provenientes del exterior y deban realizar aislamiento tendrán que:

- Permanecer en forma estricta en el sitio correspondiente para el aislamiento
- No recibir visitas
- No tener contacto estrecho con otras personas (distancia mínima de 2 metros)
- No compartir utensilios de cocina (plato, vaso, cubiertos, etc.), mate y utilizar elementos de aseo de forma exclusiva (jabón, toalla).
- Lavarse las manos con agua y jabón o alcohol en gel periódicamente
- Al toser o estornudar, cubrirse la nariz y la boca con el pliegue interno del codo o usar pañuelo descartable (descachar inmediatamente)
- Ventilar los ambientes
- En caso de encontrarse en aislamiento por ser contacto de un caso, consultar a la brevedad ante el inicio de síntomas compatibles con COVID-19 comunicándose a la línea 148 o a su prestador de salud.
- Cooperar con las autoridades sanitarias para el seguimiento telefónico a través del Centro de Telemedicina COVID 19 (CETEC-19)

Todos los estudios de laboratorio de seguimiento en viajeros y sus contactos deberán registrarse en forma nominal en el SNVS en el evento "**Estudios de SARS-CoV-2 en puntos de entrada y casos relacionados con importación**".

Los convivientes de las personas que arriben del exterior no tienen indicación de cuarentena. Solo iniciarán la cuarentena si mantuvieron contacto con viajeros que comienzan con síntomas o resultan positivos en los estudios de laboratorio de seguimiento según los criterios de cuarentena de contactos detallados en el apartado específico.

Estas recomendaciones son transitorias y podrán modificarse de acuerdo a la evolución de la situación epidemiológica.

Medidas de cuidado en población general

Todas las personas deberán cumplimentar las presentes medidas en ejercicio de su responsabilidad social y el interés público superior de salud pública comprometido en el marco de la Pandemia por coronavirus COVID-19.

- Las personas deberán mantener, entre ellas, una distancia mínima de DOS (2) metros.
- Las personas deberán utilizar tapabocas en espacios compartidos cerrados y abiertos. No será obligatorio su uso sólo cuando se circule al aire libre a más de DOS (2) metros de distancia de otras personas.
- Se deberán ventilar los ambientes en forma adecuada y constante. ([Recomendaciones sobre la ventilación de ambientes para evitar la transmisión por aerosoles](#))
- Las personas deberán higienizarse asiduamente las manos.
- Todas las actividades deberán realizarse dando cumplimiento a los protocolos de actividades y a las recomendaciones e instrucciones de las autoridades sanitarias.
- En ningún caso podrán circular las personas que revistan la condición de “caso confirmado”, “caso sospechoso” o “contacto estrecho” de COVID-19, conforme las definiciones establecidas por la autoridad sanitaria nacional, ni quienes deban cumplir aislamiento en los términos del Decreto N° 260/20, prorrogado en los términos del Decreto N° 167/21, sus modificatorios y normas complementarias.

ANEXO 1

Referentes de epidemiología provincial y por región sanitaria

| Nombre | Apellido | Región sanitaria | Teléfono | Mail |
|----------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teresa | Varela | Nivel provincial | 0221-429-2752/2774/2766 | informabsas@yahoo.com.ar |
| Jorgelina | Scuffi | Región sanitaria I | 0291-455 5110 | saladesituacionregsan1@gmail.com |
| Cecilia | Tabares | Región sanitaria II | 02396-47 2204 | epidemiologiaregion2@yahoo.com.ar |
| Facundo | Fernández Moll | Región sanitaria III | 0236-444 3717 / 3626 | epidemiologiars3@gmail.com |
| Carina | Bonacalza | Región sanitaria IV | 02477-43 6629 / 44 1400 / 43 6631 | epidr4@hotmail.com |
| Marcelo | Regner | Región sanitaria V | 011-474 77 348 | epidemio5@yahoo.com.ar |
| Adriana | Softa | Región sanitaria VI | 011-4244 0898 | epidemiologia6@yahoo.com.ar |
| María de los Ángeles | Díaz | Región sanitaria VII | 011 2119 4652 / 011 7502 1220 | epidemioregion7@gmail.com |
| Gastón | Rolando | Región sanitaria VIII | 0223-4957017 | epiregsan8@yahoo.com.ar |
| Gonzalo | Rodríguez | Región sanitaria IX | 02281-42 3410 / 43 3656 | inmunizacionesregion9@ms.gba.gov.ar |
| Eduardo | Abba | Región sanitaria X | 02346-42 3967 / 42 6666 | epidemiologia-regsanx@yahoo.com.ar |
| Eduardo | Fortunato | Región sanitaria XI | 0221-425 7167 / 489 8560 / 489 8555 | epidemioregion11@gmail.com |
| Camila | Domínguez | Región sanitaria XII | 221-6146663 | epidemiorsxii@gmail.com regionsanitaria12@ms.gba.gov.ar |

ANEXO 2

Diagnóstico por laboratorio

En la provincia de Buenos Aires se realiza diagnóstico de COVID-19 de laboratorio en el subsistema público mediante la red establecida de laboratorios que realizan pruebas moleculares, y los establecimientos y postas que realizan diagnóstico rápido con pruebas inmunocromatográficas para antígeno de SARS-CoV-2. De la misma forma, se vincula con los laboratorios que realizan la vigilancia de otros virus respiratorios.

Circuito de derivación de muestras según región sanitaria (NUEVO)

La Red Provincial de Diagnóstico de COVID-19 estará conformada por laboratorios de hospitales públicos, universidades nacionales y otros laboratorios con incumbencia para el diagnóstico humano por técnicas moleculares y se complementa con establecimientos que realizan pruebas rápidas inmunocromatográficas de antígeno según describen los [puntos de testeo por región sanitaria](#).

Los laboratorios que actualmente realizan tamizaje de virus respiratorios por inmunofluorescencia son los siguientes:

| Hospital | Región Sanitaria |
|-----------------------|------------------|
| Penna | I |
| Piñeyro | III |
| Falcón | V |
| Eva Perón San Martín | V |
| Cordero | V |
| Erill | V |
| Escardó | V |
| Materno de San Isidro | V |
| Belgrano | V |
| Isidro Labrador | V |
| Gandulfo | VI |
| Pte. Perón | VI |
| Meléndez | VI |
| Eurnekian | VI |
| Evita | VI |

| Hospital | Región Sanitaria |
|---------------------|------------------|
| Fiorito | VI |
| Oñativia | VI |
| Evita Pueblo | VI |
| De la Vega | VII |
| Lavignolle | VII |
| Vte. López y Planes | VII |
| Tetamanti | VIII |
| Argentina Diego | IX |
| Dubarry | X |
| Rossi | XI |
| San Roque | XI |
| San Juan de Dios | XI |
| Ludovica | XI |
| Balestrini | XII |

Estudio por RT-PCR de Influenza A y B

- Fiorito (RS VI, Avellaneda)
- Posadas (RS VII, Morón)
- San Juan de Dios (RS XI, La Plata)
- Rossi (RS XI, La Plata)

Se considerarán válidos los resultados para COVID-19 obtenidos en laboratorios por fuera de esta Red que utilicen reactivos autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para la detección de COVID-19.

Los establecimientos de la provincia, pertenecientes al subsector privado o de la seguridad social, que no cuenten con laboratorios con capacidad de diagnóstico para SARS-CoV-2 por PCR podrán derivar las muestras a esta Red.

Los laboratorios de diagnóstico que usen técnicas de biología molecular para el diagnóstico de COVID-19 u otros virus respiratorios deben reunir condiciones de Nivel de Bioseguridad 2 (BSL2) y poseer una Cabina de Seguridad Biológica tipo 2 certificada. Las consideraciones generales sobre bioseguridad se encuentran detalladas a continuación.

Es indispensable enviar la muestra con la ficha de notificación completa.

Condiciones para la toma de muestra

Las muestras deben ser recolectadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad y el equipo de protección personal apropiado para virus respiratorios (medidas de precaución para transmisión respiratoria).

Las muestras recomendadas son aquellas del tracto respiratorio bajo, pudiendo ser las siguientes:

- **Espuito**
- **Lavado broncoalveolar** (realizar ante estricta necesidad por alto riesgo de aerosolización)
- **Aspirado traqueal**

De no ser posible la toma de estas muestras, podrán remitirse muestras del tracto respiratorio superior, como ser **hisopado orofaríngeo combinado con un hisopado nasofaríngeo**. Estas muestras pueden ser tomadas con el mismo hisopo respetando ese orden.

En caso de toma de muestra post mortem se recomienda realizarla preferentemente dentro de las primeras seis (6) horas para mayor probabilidad de hallazgo en el laboratorio.

La muestra de hisopado debe realizarse **con hisopos estériles de dacron, nylon o poliéster, con palo de plástico**.

Una vez tomadas las muestras, en caso de haber utilizado más de un hisopo para el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, los mismos deben colocarse y transportarse **en el mismo tubo con medio de transporte viral o 2 cm³ de solución fisiológica**.

Para la toma secuencial de muestras de test de antígeno que requieran confirmación por técnicas moleculares: Si para el test de antígeno se utiliza hisopado nasofaríngeo, utilizar una narina y un hisopo para el test de antígeno y la otra narina y otro hisopo para la técnica molecular. Si por el contrario para el test de antígeno la muestra que se emplea es hisopado nasal, tomar la muestra nasal (recordando frotar ambas narinas con el mismo hisopo provisto por el kit) y luego proceder con otro hisopo a la toma de muestra nasofaríngea para el test molecular, utilizando el mismo para ambas fosas nasales.

Condiciones para el transporte de la muestra

Las muestras deberán ser transportadas de la siguiente manera:

- Refrigeradas (no congelar) y en envase de bioseguridad apropiado para muestras biológicas (triple envase).
- En una caja exclusiva, identificada como muestra para detección de nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 o COVID-19. No deberán ser acompañadas por muestras para otras patologías.
- Deberán estar acompañadas por una copia de la Ficha epidemiológica correspondiente a un caso sospechoso de nuevo coronavirus (2019-nCoV), completada en su totalidad.

Causas de rechazo de la muestra (Muestra no apta)

- Deficiente conservación (por ejemplo, muestra a temperatura ambiente por el potencial de obtener resultados con falsos negativos)
- Muestras tomadas en hisopo con punta de alginato de calcio o palillo de madera (pueden contener sustancias que inactiven el virus)
- Muestras que lleguen con algún tipo de preservante
- Muestras derramadas o con cantidad insuficiente
- Medio de Transporte inadecuado

Todas las muestras deben encontrarse debidamente notificadas en el SNVS dentro de las 12 horas para el informe oportuno de los resultados.

Recepción de las muestras

1. Condiciones para la recepción

Se recibirán muestras que hayan sido remitidas desde otro establecimiento cuando se encuentren debidamente transportadas según los siguientes requerimientos

- Refrigeradas (no congelar) y en envase de bioseguridad apropiado para muestras biológicas (triple envase).
- En una caja exclusiva, identificada como muestra para detección de nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 o COVID-19. No deberán venir acompañadas con muestras para otras patologías.
- Deberán acompañarse con una copia de la Ficha epidemiológica correspondiente a: caso sospechoso de nuevo coronavirus (COVID-19), completada en su totalidad en la parte exterior del envase.

2. Procedimiento para la recepción

Al llegar las muestras en su triple envase (comercial o casero) se retirarán (dentro de su bolsa de seguridad individual) de su contenedor plástico externo. Luego serán depositadas en los contenedores plásticos del laboratorio receptor, que pueden ser triples envases o bolsas con gradilla en su interior (según disponibilidad) en posición vertical para ser trasladadas **desde el área de recepción hasta la cabina de seguridad**. Dichos recipientes pueden contener adicionalmente un trapo humedecido con solución de etanol o agua lavandina para recibir eventuales derrames. Junto a dichos contenedores también serán depositadas las órdenes y fichas correspondientes a la muestra dentro de una bolsa que no entre en contacto con las muestras.

La persona que transportó las muestras deberá retirarse los guantes (en caso de tenerlos) y descartarlos en un tacho que se encontrará al lado del sitio de recepción de las muestras, posteriormente deberá higienizar sus manos con alcohol en gel (en caso de no contar con agua y jabón en el lugar donde se deposita la muestra).

Adicionalmente, se puede descontaminar la superficie exterior del envase de transporte con las soluciones empleadas comúnmente.

Una vez que las muestras llegan al área de recepción del laboratorio, se trasladarán con guantes de ser posible dentro del contenedor plástico donde fueron depositadas al laboratorio asistencial. En el mismo se dará el ingreso a las muestras y serán retiradas de su envase de transporte dentro de las cabinas de bioseguridad.

El triple envase será descontaminado para su retiro del establecimiento y reutilización.

Consideraciones generales sobre bioseguridad y buenas prácticas en el laboratorio. Consideraciones específicas para casos sospechosos COVID-19

Basado en Directrices provisionales de bioseguridad de laboratorio para el manejo y transporte de muestras asociadas al nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) OPS-OMS (28/1/20) y recomendaciones del CDC (Feb. 2020)

Los siguientes procedimientos pueden ser realizados en instalaciones de contención BSL-2³, utilizando prácticas de trabajo estándar:

- Examen histopatológico y procesamiento de tejidos fijados con formalina o tejidos inactivados.
- Preparación de placas para análisis molecular con ácido nucleico viral ya extraído.
- Estudios de microscopía electrónica con láminas fijadas con glutaraldehído.
- Tinción de rutina y análisis microscópico de frotis fijos.
- Empaque final de muestras para su transporte a laboratorios de diagnóstico para pruebas adicionales.
- Muestras inactivadas (muestras en tampón de extracción para ácidos nucleicos).

Recomendaciones adicionales:

- Usar camisolín, guantes y protección facial o gafas cuando se manipulan muestras.
- La centrifugación de las muestras debe realizarse en centrífugas con cierre de seguridad.

³ Las prácticas de bioseguridad en el BSL2 se logran a través de prácticas operativas (“Buenas prácticas en el Laboratorio de Microbiología”) y un conjunto de requisitos de contención física que son proporcionales a los riesgos asociados a los patógenos y toxinas que se manipulan.

Las prácticas operativas para el BSL2 incluyen controles administrativos (por ej, gestión de programas de bioseguridad, entrenamientos del personal, etc) y procedimientos (por ej prácticas de trabajo, uso de equipos de protección personal y descontaminación) que mitigan los riesgos asociados a las actividades que se desarrollan en ese lugar.

Las características de contención física incluyen el diseño de la instalación (por ej, ubicación del laboratorio, terminación de las superficies, control de acceso) y provisión de equipos de bioseguridad tales como dispositivos de contención primaria (por ej, CSB) para determinadas actividades.

- **Usar cabinas de bioseguridad (CSB) únicamente para procedimientos que puedan producir aerosoles** (por ej. pipeteo, agregado de buffer de lisis, alicuotado de muestras, diluciones, vortexeo, etc.).
- Usar protección respiratoria (N95) o equivalente.
- Transportar las muestras en un contenedor cerrado (por ej. cuando se trasladen de una CSB a un termociclador).

Soluciones para descontaminación de instrumental y superficies

En base a la evidencia científica, los desinfectantes químicos que son efectivos contra virus envueltos son los recomendados para la descontaminación de SARS-CoV-2. Estos desinfectantes incluyen hipoclorito de sodio (1:100 para superficies y 1:10 para mayor carga, partiendo de una solución de al menos 55gCl/L) y etanol (62-71%).

ANEXO 3

Tratamiento

Síndromes clínicos asociados con COVID-19 y recomendaciones sobre tratamiento específico (NUEVO)

GENERALIDADES

El presente documento técnico tiene la finalidad de actualizar el manejo clínico de pacientes con COVID-19 en el ámbito de la provincia de Buenos Aires.

Estas recomendaciones se irán actualizando según la evolución de la pandemia a nivel local, la evidencia científica disponible, el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso, y la disponibilidad de recursos.

Las personas con infección por SARS-CoV-2 deben recibir tratamiento de soporte de las funciones vitales y de las complicaciones, por cuanto está demostrado que dichas intervenciones tienen impacto en la mejora de la sobrevida de las/os pacientes ^[1].

TRATAMIENTOS ANTIVIRALES

La eficacia de los tratamientos antivirales, recomendados en protocolos previos, continúa siendo objeto de análisis durante la progresión de la pandemia. Se han publicado diversos ensayos clínicos que evidencian escaso impacto clínico de algunos tratamientos antivirales ^[2-6]

En virtud de ello, en el ámbito de la provincia de Buenos Aires, los tratamientos antivirales que no se encuentren autorizados para su uso en COVID-19, únicamente deberán administrarse en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y éticamente aceptados. ^[7,8]

En la actualidad, se encuentran en investigación más de 200 opciones terapéuticas o combinaciones en más de 1.700 ensayos clínicos.

Remdesivir

El remdesivir ha demostrado algún beneficio, limitado a pacientes hospitalizados con ciertas características. ^[9] El estudio Solidaridad, ensayo clínico controlado aleatorizado patrocinado por la OMS, incluyó 3 ramas de tratamiento: remdesivir, interferón y tratamiento estándar. La rama que incluía interferón fue discontinuada por futilidad. En un análisis interino publicado, se ha evidenciado escaso a nulo efecto del remdesivir en pacientes hospitalizados con diagnóstico Covid-19, considerando mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y duración de estadía hospitalaria como variables de resultado. ^[4]

Antivirales orales

A fines de 2021 la FDA autorizó dos antivirales orales para su uso de emergencia: Molnupiravir del laboratorio Merck y Paxlovid del laboratorio Pfizer.

El molnupiravir es un análogo ribonucleósido que sustituye a la citidina en la génesis del nuevo ARN viral, generando numerosos errores de transcripción genética y virus no viables. El ensayo MOVE-OUT es un estudio de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico que incluyó personas pertenecientes a grupos de riesgo no vacunadas. Demostró una reducción de 30% (RR 0.70 -IC95 0.49-0.99) en la mortalidad a los 28 días. Sin embargo,

este efecto no fue consistente en todos los subgrupos, no alcanzando significancia estadística en mayores de 60 años y diabéticos.^[9]

Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg plus ritonavir 100 mg) es un inhibidor de la proteasa SARS-CoV-2- 3CL, proteína viral necesaria para la replicación del virus SARS-CoV-2. Debe ser administrada en conjunto con una dosis baja de Ritonavir para aumentar la biodisponibilidad.

El estudio EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients) es un estudio de fase 2/3 aleatorizado, doble ciego, controlado, que incluyó 2.246 pacientes ambulatorios no vacunados con diagnóstico reciente de COVID-19 (menor a 5 días de fecha de inicio de los síntomas [FIS]) y riesgo alto de desarrollar enfermedad severa. El análisis final evidenció una reducción de 89% en el riesgo de hospitalización relacionada con la COVID-19 o de muerte por cualquier causa. En el grupo que recibió Paxlovid no se registró ninguna muerte; en el grupo placebo se registraron 12 fallecimientos. El efecto fue consistente en todos los subgrupos analizados.^[10] Se destaca que ambos estudios incluyeron solamente pacientes no vacunados, por lo que se desconoce el impacto sobre los no vacunados.

TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES

Dexametasona

El primer tratamiento que ha demostrado eficacia es la dexametasona, en dosis de 6 mg/día durante 10 días, de acuerdo al estudio RECOVERY.^[11] Es relevante señalar que la dexametasona en la dosis mencionada disminuye la mortalidad en las/os pacientes que se encuentran recibiendo oxígeno a través de cualquier vía de administración (cánula nasal, máscaras tipo Venturi, máscaras -reservorio, y cánulas de alto flujo); y en los que se encuentran en ventilación mecánica, ya sea invasiva o no invasiva. En las/os pacientes que no requieren aporte de oxígeno, la utilización de dexametasona no sólo no resultó eficaz, sino que incluso podría ser perjudicial; por lo tanto, debe evaluarse cada paciente muy detenidamente.

Otros tratamientos

En el ámbito de la provincia de Buenos Aires, tanto los tratamientos antivirales, como los tratamientos inmunomoduladores (anakinra, baricitinib entre otros) y los hemoderivados (inmunoglobulinas no específica, células mesenquimales) que no se encuentren autorizados para su uso en COVID-19 deberán ser utilizados únicamente en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y éticamente aceptados.^{[9][10]}

Inmunización pasiva

Plasma de convaleciente

Respecto a la utilización de la inmunización pasiva, ha sido descrita en enfermedades tales como poliomielitis, sarampión, paperas e influenza. Más recientemente, se ha utilizado plasma de convaleciente en los brotes virales de la gripe H1N1 (2009-2010), otras gripes (H5N1 y H7N9) y Ébola (África, 2013).^[12] En enfermedades graves producidas por coronavirus, se ha utilizado durante los brotes de SARS-CoV-1 (2003) y MERS (2012), por falta de efectividad de tratamientos alternativos.^{[13][14]} En nuestro país, el uso de la inmunización pasiva ha demostrado eficacia en el tratamiento de la Fiebre Hemorrágica Argentina (en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas), que posee una tasa de letalidad sin tratamiento de hasta un 30%. La administración temprana de plasma inmune en dosis estandarizadas de anticuerpos neutralizantes reduce la letalidad a menos del 1%.^[15]

La eficacia del plasma de convaleciente en el manejo de la infección por SARS-CoV-2 ha sido objeto de controversia- El primer estudio proveniente de Wuhan, evaluó la terapia con plasma en pacientes graves y críticos COVID-19, y no demostró beneficios. Debe destacarse que en este estudio más del 90% de las/os pacientes recibieron la infusión después de los 14 días de iniciados los síntomas, y que no logró completarse ya que se suspendió el enrolamiento por control del brote en China. Por ende, los resultados no son concluyentes ^[16]. Asimismo, un estudio de los Países Bajos se interrumpió porque en el 79% de las/os pacientes se observaron títulos elevados de anticuerpos neutralizantes antes de recibir plasma de convalecencia ^[17]. Un ensayo clínico de la India, que excluyó a pacientes críticamente enfermos, no encontró ningún beneficio clínico, aunque estos resultados podrían atribuirse a la ausencia de anticuerpos neutralizantes en una alta proporción de pacientes ^[18]. Por el contrario, dos pequeños ensayos clínicos demostraron una disminución significativa de la mortalidad: en un estudio de España (n=81) que incluía pacientes gravemente enfermos, la mortalidad en el subgrupo de plasma convaleciente fue del 0% frente al 9,3% en el control, y en un estudio iraquí (n = 49), fue del 4,8% frente al 28,5%, respectivamente ^{[19][20]}.

Se han publicado dos estudios controlados aleatorizados nacionales. El estudio realizado por el grupo PlasmAr (n=333) incluyó pacientes graves que recibieron plasma de convaleciente con altos títulos de anticuerpos, y no encontró beneficio en términos de mortalidad o progresión clínica ^[21]. En dicho estudio, la mediana de días desde la fecha de inicio de síntomas (FIS) a la administración fue de 8 días (5-10). En cambio, en el estudio conducido por la Fundación Infant (n=160), se demostró una reducción de 60% en la progresión a enfermedad grave por COVID-19 cuando se administró plasma de convaleciente con altos títulos de anticuerpos dentro de las 72 horas de FIS ^[22]. La población de este estudio estaba constituida por adultos mayores de 65 años con comorbilidades o mayores de 75 años, que presentaban formas leves de COVID -19.

A su vez se dispone de estudios no aleatorizados que sugieren que plasma de convalecientes podría ser de utilidad tanto para el tratamiento de formas graves de COVID-19, como para evitar la progresión a ellas, en pacientes de alto riesgo ^[23-31]. Una publicación que incluye 20.000 pacientes aportó las primeras evidencias sobre la seguridad de la utilización de plasma de convalecientes en COVID-19, coincidente con los primeros datos publicados por la Provincia de Buenos Aires ^[26-29]. Posteriormente un estudio de 35.332 pacientes del mismo grupo demostró un descenso de mortalidad en el grupo de pacientes transfundidos de forma temprana con títulos altos ^[30].

En el análisis de los datos obtenidos del RUDCP de pacientes transfundidos en la provincia de Buenos Aires, no se observa beneficio en el grupo de pacientes que presentan shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple ^[26]. Este hallazgo, desalienta el uso de plasma de convaleciente en este grupo de pacientes extremadamente graves. Un segundo estudio observacional comparativo que incluyó 3.529 pacientes internados con diagnóstico de neumonía por COVID-19, demostró una reducción de la mortalidad del 24,4% en aquellas/os pacientes que recibieron plasma de convalecientes en comparación con pacientes de similar severidad que no lo recibieron. Dicho beneficio fue más marcado en el grupo de pacientes internados en sala ^[27].

Un tercer estudio evaluó la relación entre el tiempo de administración del plasma de convalecientes y la mortalidad a 28 días en 4719 pacientes internados con neumonía. La administración temprana dentro de las 72 horas desde el ingreso se asoció con una disminución significativa de la mortalidad en pacientes no ventilados ^[28].

Los resultados del ensayo controlado aleatorizado RECOVERY, realizado en Reino Unido, que incluyó 5795 tratados con plasma de convalecientes con altos títulos y 5763 que recibieron

tratamiento estándar no evidenció diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días, tampoco en los análisis por subgrupos. Una alta proporción de pacientes recibía dexametasona de forma concomitante^[32].

Tampoco el REMAP-CAP, un ensayo multinacional controlado, realizado en pacientes críticos, pudo demostrar un efecto beneficioso de la administración de plasma de convaleciente^[33].

Recientemente, se han publicado 4 ensayos clínicos pequeños que mostraron resultados positivos con la administración de plasma de convaleciente. O'Donnell y col. incluyó pacientes con COVID-19 grave y crítico, demostró que la supervivencia a los 28 días fue mayor en los participantes que recibieron plasma^[34]. El ensayo clínico CAPSID también mostró beneficios del plasma de convaleciente en el subgrupo predefinido de pacientes que fueron tratados con títulos altos de anticuerpos neutralizantes, aunque no hubieron diferencias en los resultados primarios y secundarios entre el grupo de plasma convaleciente y los controles.^[35] Bar y col informaron que la administración temprana de plasma de convaleciente en pacientes hospitalizados se asoció con una mejoría en la puntuación de gravedad clínica y la mortalidad a los 28 días, principalmente en pacientes seronegativos^[36]. Por último, un ensayo controlado aleatorizado doble ciego realizado en Estados Unidos, que incluyó 1181 pacientes, demostró una reducción del 54% de las internaciones en el grupo que recibió plasma de forma temprana (FIS menor 8 días) con altos títulos.^[37]

En una actualización reciente publicada en el British Medical Journal, la OMS desaconseja el uso de plasma de convaleciente para pacientes con COVID-19, Incluye una recomendación fuerte contra el uso de plasma de convaleciente en pacientes con enfermedad leve-moderada. Sin embargo, posteriormente a la difusión de dichas recomendaciones se publicó en modalidad preprint un ensayo doble ciego con más de 1000 pacientes con resultados positivos en el grupo de pacientes con enfermedad leve.^[37,38] Además, incorpora una recomendación contra su uso en pacientes con enfermedad grave y crítica, excepto en el contexto de un ensayo controlado aleatorio (ECA). Las recomendaciones se basan en la evidencia de 16 ensayos en los que participaron 16 236 pacientes con infección por covid-19 no grave, grave y crítica.^[38] Sin embargo, estas recomendaciones se basan en poblaciones heterogéneas de pacientes hospitalizados, en varios la administración de plasma fue tardía y se han utilizado plasmas con una cantidad insuficiente de anticuerpos. En el contexto actual de falta de eficacia de varios de los tratamientos con anticuerpos monoclonales frente a Omicron, el suero de personas convalecientes y vacunadas tendría un rol importante, dado que conserva a pesar de las mutaciones una alta capacidad de neutralización según varios estudios.^[69,70]

Por otra parte, la FDA ha limitado el uso de PCC con altos títulos a pacientes inmunosuprimidos confirmados de infección por SARS-CoV-2 ambulatorios u hospitalizados^[39]

Anticuerpos monoclonales

Existen diversos anticuerpos monoclonales (Bamlanivimab, casirivimab e imdevimab, Sotrovimab, entre otros) dirigidos contra la proteína espiga del SARS-CoV-2, diseñados para bloquear la adhesión y la entrada del virus en las células humanas. Estudios en pacientes con COVID-19 no hospitalizados han demostrado que el tratamiento reduce la carga viral, acorta el tiempo hasta la resolución de los síntomas y reduce significativamente el riesgo de hospitalización o muerte. Se encuentran disponibles en varios países, para el tratamiento temprano de pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado. Su alto costo limita su acceso.^[40-43]

El ensayo Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) ha demostrado que la combinación de anticuerpos en investigación desarrollada por Regeneron reduce el riesgo de muerte cuando se administra a pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que no han generado una respuesta de anticuerpos natural propia ^[44]. Actualmente en el contexto de la nueva variante de preocupación, Omicron que presenta más de 30 mutaciones en la proteína spike, varios de los tratamientos con anticuerpos monoclonales han perdido su eficacia.^[45] [2]

Tocilizumab (Actemra®)

La Interleuquina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria pleomórfica con diversos roles en la respuesta inflamatoria aguda a diversas infecciones. El COVID-19 grave y crítico se ha asociado a una respuesta inflamatoria exagerada con un aumento de las concentraciones de IL-6, que junto con otras citocinas como IL-1 β y IL-8 tendrían un rol significativo en el daño pulmonar agudo. ^[46-47] Se ha propuesto que el bloqueo del receptor de la IL-6 podría ser beneficioso para ciertos pacientes. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6, autorizado en Argentina por ANMAT para el tratamiento de la artritis reumatoidea. ^[48]

Desde inicios de la pandemia el Tocilizumab fue considerado un candidato para el manejo de la tormenta de citoquinas, siendo incluido como uso *off-label* en las guías de manejo de pacientes COVID-19 graves en diversos países (China, España). Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos resultaron contradictorios, probablemente en relación a los distintos criterios de inclusión utilizados^[49]. En marzo del 2021, se difundieron dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron Tocilizumab en pacientes con enfermedad severa o crítica, con resultados beneficiosos en términos de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica ^[50,51]. A su vez múltiples revisiones sistemáticas concluyen que, en pacientes con enfermedad severa o crítica, el Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad y el requerimiento de ventilación mecánica, sin aumentar significativamente los eventos adversos graves.^[52,53]

Actualmente el Tocilizumab cuenta con recomendaciones a favor del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA), de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) y, según la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) es una terapéutica a ser considerada para su inclusión en el manejo de las/os pacientes graves ^[54-57]. El 6 de julio de 2021, la Organización Mundial de la Salud actualizó sus recomendaciones terapéuticas, incorporando a los inhibidores del receptor de interleucina-6, para ser utilizados en pacientes graves o críticamente enfermos con COVID-19.^[58]

El estudio RECOVERY incluyó 4116 pacientes graves o críticos que fueron asignados al azar para recibir Tocilizumab dentro de las 48 horas de la aleatorización vs. tratamiento habitual. El 14% requirió asistencia ventilatoria mecánica, 41% ventilación no invasiva (VNI) o cánula de alto flujo (CAFO) y 45 % oxigenoterapia al momento de la aleatorización. Fueron excluidos aquellas/os pacientes con tuberculosis activa, coinfección bacteriana o fúngica activa. El 82% de las/os pacientes se encontraban recibiendo tratamiento con dexametasona. La mediana de días desde el inicio de síntomas hasta la intervención fue de 9 [7-14] días y desde la internación 2 [1-5] días. En cuanto a los parámetros de laboratorio, todas/os las/os pacientes presentaban PCR por encima de 100 mg/L y ferritina \geq 500 ng/mL. El tratamiento con Tocilizumab redujo significativamente la mortalidad a los 28 días: 596 (29%) vs. 694 (33%) pacientes en el grupo de atención habitual, RR 0.85; IC 95% 0.76–0.94; p=0.0028 y aumentó la probabilidad de recibir el alta a los 28 días (57% vs 50%; RR 1.22 [1.12–1.33]; p<0.0001). Estos beneficios se observaron en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que requirieron oxígeno a través de una máscara, y los que requirieron ventilación mecánica. Entre las/os pacientes que no recibían ventilación mecánica invasiva cuando ingresaron en el ensayo, Tocilizumab redujo significativamente la

probabilidad de progresar a ventilación mecánica invasiva o de muerte 35% vs 42%; RR 0.84; IC 95% 0.77–0.92 p<0.0001).^[51]

El estudio REMACAP incluyó 895 pacientes críticamente enfermos en UTI dentro de las 24 hs del ingreso, con necesidad de soporte ventilatorio y/o hemodinámico que fueron aleatorizados a recibir Tocilizumab (n=353), sarilumab (n=48), o tratamiento estándar (n=402). Se excluyeron pacientes con riesgo de muerte inminente. Respecto al tipo de soporte ventilatorio al momento de la aleatorización, 29% requerían AVM, 42% VNI y 29% CAFO. Fueron excluidos aquellas/os pacientes con inmunosupresión severa. El 93% de las/os pacientes se encontraba recibiendo tratamiento con dexametasona y 33% con Remdesivir. La mediana de días desde la internación hasta la intervención fue 1.2 [0.2-2.8] días, y con menos de 24 horas desde el ingreso a UTI. En cuanto a parámetros de laboratorio, todas/os las/os pacientes presentaban PCR por encima de 100 mg/L y dímero D superior a 800 ng/ml. El tratamiento con Tocilizumab redujo los días de internación y necesidad de soporte vital en 10 días respecto al control. A su vez se evidenció una reducción relativa de la mortalidad de 25%, 27% en el grupo que recibió el inhibidor IL-6 versus 36% grupo control.^[52]

Este medicamento se encontrará disponible en la Provincia de Buenos Aires para su aplicación *off-label* en las indicaciones detalladas, con la firma de consentimiento informado por parte de la/el paciente y un registro de datos de seguridad y eficacia.

SÍNDROMES CLÍNICOS COVID-19: CLASIFICACIÓN Institutos Nacionales de Salud (NIH)^[59]

| | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LEVE | Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, disgeusia, cefalea, diarrea/vómitos*, odinofagia, anosmia, mialgias, tos seca, rinitis/congestión nasal. Sin signos de gravedad ni alteraciones radiológicas |
| MODERADO | Infiltrados pulmonares o disnea o taquipnea. Sin signos de gravedad Saturación aire ambiente $\geq 94\%$. |
| GRAVE | Disnea con frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$ Saturación aire ambiente $< 94\%$ Relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (PAFI) < 300 Infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas Deterioro de la conciencia |
| CRÍTICO | Insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) Oxigenoterapia de alto flujo: CAFO ($\text{FIO}_2 > 0.4$ /30 L min de flujo de oxígeno) Shock séptico, falla múltiple de órganos |

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES ADULTOS

1) PLASMA DE CONVALECIENTE ^[8]

Los criterios de **indicación transfusional** serán para pacientes con confirmación de infección mediante laboratorio, y clasificados en alguno de los siguientes grupos de severidad. Se recomienda la administración temprana de plasma dentro de los 5 días desde FIS, e idealmente dentro de las 72 horas de internación en aquellas/os pacientes que requieran ingreso hospitalario.

[22,30,31]. Ver algoritmo página 61.

- Enfermedad por **COVID-19 LEVE**, mayores de 75 años o mayores de 65 años con comorbilidades. dentro de las 72 horas desde FIS (NUEVO).
- Enfermedad por **COVID-19 LEVE** en huéspedes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.
- Enfermedad por **COVID-19 MODERADA** con comorbilidades
- Enfermedad por **COVID-19 GRAVE sin requerimiento de oxígeno** ($\text{SaO}_2 > 94\%$)

Priorizar pacientes no vacunados, o esquema incompleto y/o múltiples comorbilidades. En los huéspedes con inmunodeficiencia primaria o secundaria la administración puede ser tanto de forma ambulatoria como durante la internación, independientemente de la FIS.

Se considerará como excepción, aquel/la paciente que posea antecedente de contacto estrecho con caso confirmado por laboratorio. En tal caso se deberá proceder a realizar la toma de muestra clínica y podrá autorizarse la entrega de plasma de convaleciente mientras se aguarda el resultado.

Las unidades serán distribuidas en función de la disponibilidad, priorizando aquellas que posean altos títulos, mayores a 1:1600 conforme el método utilizado.

Contraindicaciones

Contraindicación a transfusión (sobrecarga de volumen grave, antecedentes de anafilaxia a productos sanguíneos).

Otra infección concomitante documentada no controlada.

1. Sangrado intracraneal activo.
2. Isquemia miocárdica clínicamente significativa
3. No haber recibido plasma de acuerdo a las normas del RUDPC
4. Estar incluido en un ensayo clínico controlado de utilización de plasma

Dosis sugerida

Cada unidad de plasma de convaleciente distribuida a los Servicios de Hemoterapia tendrá un volumen de entre 200-250 mL. La dosificación de las unidades de plasma de convaleciente dependerá del peso de la/el paciente.

- Peso hasta 70 kg 1 unidad, mayor a 70 kg 2 unidades.

- Puede repetirse la dosis dentro de las 48 horas si la clínica de la/el paciente lo requiere.
- El médico tratante podrá decidir si se debe administrar sólo una unidad si la/el paciente tiene un alto riesgo de sobrecarga circulatoria.

El proceso de transfusión de plasma de convaleciente deberá seguir los lineamientos establecidos en la normativa vigente como cualquier transfusión dentro de la práctica clínica, bajo la estricta supervisión de un médico especialista en hemoterapia.

Detalles de administración

La velocidad de infusión será de 100 a 200 mL/hora, adaptado a las condiciones hemodinámicas de la/el paciente según criterio del médico o del equipo de atención clínica. El pretratamiento para minimizar las reacciones a la transfusión (por ejemplo, paracetamol, difenhidramina) se puede administrar según criterio del médico. Si se desarrolla un evento adverso durante la infusión, la misma puede enlentecer o detenerse según criterio médico, aunque la mayoría de las reacciones al plasma son relativamente menores y la infusión generalmente puede continuar administrándose. Asimismo, la infusión generalmente puede continuar en casos de picazón o urticaria después de haberse pausado la transfusión, administración de antihistamínicos y observación de falta de progresión en los síntomas. Las reacciones alérgicas graves como broncoespasmos o hipotensión, pueden requerir la interrupción de la infusión.

Efectos adversos de la infusión de plasma de convalecientes

Se deben registrar en todas/os las/os pacientes los siguientes efectos adversos:

- Reacciones alérgicas a la transfusión
- Reacción anafiláctica
- Fiebre
- Hemólisis
- Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)
- Sobrecarga cardíaca asociada a transfusión (TACO)
- Aumento de la infección mediada por anticuerpos (ADE)

Detención de la infusión de plasma convaleciente

La infusión de plasma convaleciente se deberá detener si se comprobara alguna de las siguientes manifestaciones de anafilaxia, no pudiendo reiniciarse:

- Manifestaciones cutáneas o de las mucosas: urticaria, prurito, enrojecimiento, hinchazón de labios, lengua o úvula.
- Compromiso respiratorio: disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia.
- Disminución de la presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o mayor a 30% de disminución desde el inicio, o bien una caída diastólica mayor al 30% desde el inicio.

- Taquicardia con aumento de la frecuencia cardíaca en reposo mayor 130 lpm; o bradicardia menor a 40 lpm que se asocie con mareos, náuseas o sensación de desmayo.
- La aparición rápida de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y calambres pueden ser manifestaciones de anafilaxia y pueden justificar una interrupción inmediata antes de cumplir con los criterios de eventos adversos completos.
- Cualquier otro síntoma o signo que en el buen juicio clínico del médico justifique detener la infusión.

Terapias concomitantes

Los receptores de plasma de convaleciente podrán recibir terapias tales como: tocilizumab, remdesivir, corticoides, etc. ya que no se encuentran documentadas contraindicaciones.

Toda medicación aplicada concomitantemente al plasma de convaleciente deberá ser debidamente registrada e informada.

2) Tocilizumab (Actemra®)

Indicaciones (Ver algoritmo página 61)

1. Enfermedad por **COVID-19 CRÍTICA** confirmada por laboratorio* que incluye:
 1. Deterioro respiratorio progresivo con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, ventilación no invasiva u oxígeno por cánula nasal de alto flujo (CAFO) ($> 0,4 \text{ FiO}_2 / 30 \text{ l/min}$ de flujo de oxígeno),
 - o
 2. Disfunción cardiovascular con requerimiento de vasopresores
 - o
 3. Requerimiento de ECMO
2. Enfermedad por **COVID-19 GRAVE** confirmada por laboratorio,
 1. Requerimiento de oxígeno definida por $\text{SaO}_2 \leq 94\%$
 2. $\text{PCR} \geq 75 \text{ mg / l}$ (Criterio no excluyente en caso de no disponibilidad)

En estos casos, se debe priorizar a las/os pacientes con internación reciente (≤ 72 horas) y con rápido escalamiento del soporte respiratorio, sobre todo, si requieren ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo, a pesar del uso de dexametasona.

*Se considerará como excepción, aquel/la paciente que posea antecedente de contacto estrecho con caso confirmado por laboratorio. En tal caso se deberá proceder a realizar la toma de muestra clínica para PCR para SARS-CoV-2 y podrá autorizarse mientras se aguarda el resultado.

Consideraciones

- En todos los casos, el Tocilizumab debe administrarse en combinación con dexametasona (o un corticosteroide alternativo en una dosis equivalente de dexametasona 6 mg).

- Riesgo de estrongiloidiasis, evaluar iniciar profilaxis en pacientes provenientes de áreas endémicas.
- Pacientes con enfermedad hepática preexistente: deberá evaluarse el riesgo-beneficio en cada caso particular. En general se considera que puede indicarse en pacientes con transaminasas elevadas hasta 4 veces por encima del valor normal. Especial precaución en pacientes con infección HBV crónica activa sin tratamiento antiviral

Contraindicaciones

1. Antecedente de hipersensibilidad al Tocilizumab.
2. Pacientes con expectativa de vida menor <24 horas

Precauciones

1. Pacientes severamente inmunosuprimidos, especialmente aquellos que recibieron terapias con biológicos. Ejemplo antagonistas TNF, antagonistas IL-1R, anticuerpos monoclonales anti-CD20.
2. Aumento de alanino aminotransferasa >5 veces por encima del valor normal.
3. Alto riesgo de perforación tubo digestivo
4. Infecciones graves y activas
5. Recuento de neutrófilos menor de 500 cel/ml
6. Recuento de Plaquetas menor a <50,000 por cel/ml
7. Embarazo
8. Lactancia

PRESENTACIÓN

El Tocilizumab se presenta en viales de:

- o 4 ml conteniendo 80 mg de TOCILIZUMAB
- o 10 ml conteniendo 200 mg de TOCILIZUMAB
- o 20 ml conteniendo 400 mg de TOCILIZUMAB

El concentrado es transparente a opalescente e incoloro a amarillo pálido.

Se conserva refrigerado (2-8°C) y protegido de la luz.

DOSIS

Recomendación: dosis única de **8 mg/ kg** vía intravenosa a administrar en **60 minutos**. No superar 800 mg/ kg y usar el peso actual de la/el paciente para el cálculo de dosis ^[57,58].

Comentarios: Si bien el estudio RECOVERY propone 800 mg para pacientes con peso mayor a 90 kg, 600 mg (>65 y ≤90 kg), 400 mg (>40 y ≤ 65 kg) y 8 mg/ kg para ≤40 kg, para evitar supra o infra dosificación en algunos pacientes, se recomienda una dosis de 8 mg/kg con dosis máxima de 800 mg para pacientes con peso ≥ a 100 kg ^[60,61]

Preparación de la solución para la infusión

Preparación de la dilución:

Realizar la preparación idealmente en área limpia en cabina de flujo laminar. De no contar con esta estructura proceder a la preparación en área limpia, con equipo de protección consistente en camisolín impermeable, guantes, barbijo, gafas protectoras y siguiendo técnica aséptica.

- o A una bolsa de 100 ml de solución fisiológica 0.9% extraerle el volumen correspondiente a la dosis a agregar de Tocilizumab.
- o Agregar lentamente el volumen correspondiente de Tocilizumab (ver tabla 1) y mezclar suavemente invirtiendo la bolsa para evitar la formación de espuma. El volumen final de la solución será siempre 100 ml.
- o Descartar remanentes no usados del vial, ya que no contiene conservantes.
- o Proteger de la luz la solución diluida.
- o La solución preparada es estable refrigerada a 2-8 °C y **protegida de la luz** hasta 24 hs. Si se refrigera, antes de infundir esperar a que retome la temperatura ambiente.

Comentarios: la solución de Tocilizumab es compatible con bolsas de polipropileno, polietileno, cloruro de polivinilo (PVC) y botellas de vidrio.

Tabla 1

| FRASCOS DE 4, 10 y 20 ML - CONCENTRACIÓN 20 MG/ML a VOLUMEN FINAL DILUIDO: 100 ML | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| TOCILIZUMAB | | | | | | | | | | | | | | |
| PESO (KG) | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 |
| DOSIS (MG) | 280 | 320 | 360 | 400 | 440 | 480 | 520 | 560 | 600 | 640 | 680 | 720 | 760 | 800 |
| VOLUMEN / EXTRAER SF (ML) | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 |
| VOLUMEN / AGREGAR TOCILIZUMAB (ML) | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 |

TOCILIZUMAB: Tocilizumab

Administración

- o Administrar en infusión intravenosa en **60 minutos**. (100 ml/h)
- o Durante la infusión no compartir la misma línea o lumen con otras drogas ya que no hay estudios de compatibilidad en sitio en Y ni en mezclas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tratándose de una dosis única de TOCILIZUMAB en el contexto de la neumonía por COVID-19, las interacciones teóricas planteadas anteriormente en pacientes que reciben este tratamiento para la artritis reumatoidea no presentan relevancia clínica. Sin embargo, considerando que IL-6 ha demostrado inhibir la expresión de isoenzimas del CYP 450 incluyendo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*, sería esperable que la acción del Tocilizumab revierta esta inhibición, acelerando el metabolismo de las drogas que utilizan esta vía de eliminación. Esto fue demostrado para drogas como simvastatina y omeprazol, y se infiere que podría afectar a otras, como midazolam o fentanilo, cuya concentración plasmática podría disminuir tras la administración de TOCILIZUMAB. Es recomendable monitorear la respuesta clínica a las drogas que utilizan el metabolismo hepático a través del CYP 450 luego de la administración de TOCILIZUMAB, y eventualmente realizar ajustes de dosis ^[62].

El TOCILIZUMAB puede administrarse concomitantemente con dexametasona u otros corticoides.

Reacciones Adversas

FRECUENTES:

- Alteraciones de laboratorio: aumento de enzimas hepáticas, probablemente dosis-dependiente. Neutropenia o trombocitopenia son poco frecuentes. Aumentos en los parámetros de lípidos tales como colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, y/o colesterol HDL. Se recomienda monitoreo.
- Hipertensión arterial (4-6 %)
- Diarrea, dolor epigástrico
- Mareos, cefalea

SERIAS

- Riesgo de infecciones graves: (p. Ej., Tuberculosis, infecciones bacterianas o micóticas). Mayor frecuencia en pacientes > 65 años
- Perforación intestinal, pancreatitis; solo en el contexto del uso de Tocilizumab para el tratamiento de enfermedades crónicas.
- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, han sido reportadas luego de la infusión endovenosa

Precauciones y advertencias

- Embarazo, lactancia y fertilidad: Tocilizumab no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Los datos disponibles hasta el momento no sugieren que este tratamiento tenga ningún efecto sobre la fertilidad.
- Pacientes con enfermedades neurológicas desmielinizantes preexistentes: han sido reportados casos de enfermedades desmielinizantes con el uso crónico (esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante crónica)

PROCEDIMIENTO PARA LA SOLICITUD DE TRATAMIENTOS INDICADOS EN COVID-19

Deberá solicitarse la provisión de plasma de convaleciente o tocilizumab a los profesionales designados por la Dirección Provincial de Hospitales. En el caso de plasma de convaleciente, la aceptación de la indicación y posterior envío dependerá fundamentalmente del stock disponible en el Instituto de Hemoterapia de la provincia de Buenos Aires y/o en los hospitales por este autorizado al momento del requerimiento, no sólo por cantidad sino por compatibilidad (respecto del Grupo Rh y Factor del receptor).

El pedido deberá ser realizado mediante el envío del formulario de solicitud de plasma o tocilizumab, según corresponda, disponible en <https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/es/efectores-de-salud>, debidamente suscripto por profesional médico prescriptor.

| | |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Dr. Luis Cantaluppi | 11-5866-2386 |
| Dra. Lorena Regairaz | 221-534-1788 |
| Instituto de Hemoterapia de La Plata | 221-451-0097 direccionasistencialcrh@gmail.com |

La [SOLICITUD DE PLASMA CONVALECIENTE](#) deberá ser enviada por mail o vía telefónica al momento del pedido, y la ORIGINAL IMPRESA deberá ser entregada al momento de retiro del hemocomponente. Asimismo, se solicitará por mail o teléfono el [CONSENTIMIENTO INFORMADO](#) debidamente firmado por la/el paciente para verificar que se haya cumplido con dicho requisito.

4) CORTICOIDES

El uso de corticoides en pacientes con diagnóstico de COVID-19 ha sido objeto de controversias. Inicialmente se desaconsejó, basado en estudios previos de neumonías por SARS, MERS, MERS-CoV en los que se asoció a prolongación del tiempo del aclaramiento viral; sin un claro beneficio clínico y en algunos casos mayor incidencia de eventos adversos.^[63,64]

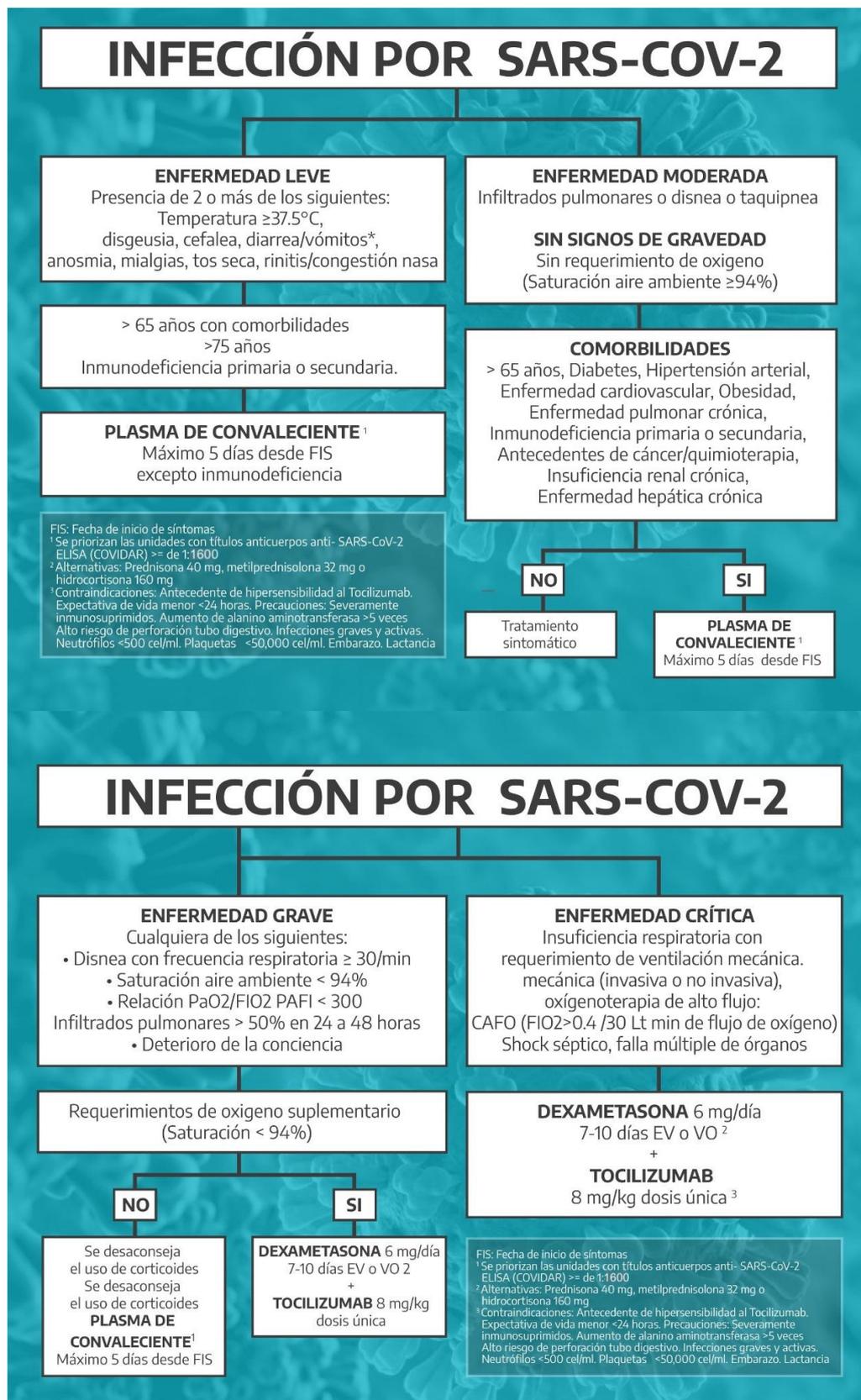
A principios de junio del 2020, el consorcio del estudio RECOVERY informó resultados de un estudio multicéntrico adaptativo, controlado aleatorizado, con doble ciego, que comparó dexametasona 6 mg/día durante un máximo de 10 días versus tratamiento de sostén. Se evidenció una disminución significativa de la letalidad a los 28 días 21,6% vs 24,6%; tasa ajustada por edad; Risk Ratio 0,83 [95% IC, 0,74-0,92]; $P < ,001$). En el análisis de grupos se evidenció un beneficio mayor en pacientes en ARM (29,0% vs. 40,7%; RR 0,65 [95% CI 0,51 a 0,82]; $p < 0,001$). También fue eficaz para reducir la mortalidad en las/os pacientes que recibían oxigenoterapia por medio de cualquier otro tipo de dispositivo (21,5% vs. 25,0%; RR 0.80 [95% CI 0,70 a 0,92]; $p = 0,002$; NNT 25). Llamativamente, en los casos más leves, grupo constituido por pacientes internados que NO recibían oxigenoterapia la dexametasona no sólo no causó ningún efecto positivo, sino que incluso podría causar daño. (17.0% vs.13.2%, RR 1.22 [95% CI 0.93 a 1.61]; $p = 0.14$)^[11].

En base a estos resultados, las recomendaciones para el uso de corticoides en pacientes COVID-19 son:

- Dexametasona 6 mg vía oral o endovenosa por día por 10 días, en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica invasiva o requerimiento de oxígeno. Alternativas: prednisona 40 mg, metilprednisolona 32 mg o hidrocortisona 160 mg.
- No se recomienda su uso en etapas tempranas de la infección y en pacientes SIN requerimiento de oxigenoterapia, podría asociarse a un mayor riesgo de complicaciones

- En situaciones que pudieran requerir uso de corticoides (por ejemplo, reagudización de EPOC, insuficiencia suprarrenal, shock refractario) se prefiere utilizar dosis bajas por periodos cortos.
- La terapia oral con corticosteroides utilizada antes del diagnóstico de COVID-19 para otra patología subyacente (por ejemplo, insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria, enfermedades reumatológicas) no debería suspenderse excepto que exista otra indicación puntual.

ALGORITMO DE ABORDAJE TERAPÉUTICO EN ADULTOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2



SÍNDROMES CLÍNICOS COVID-19 EN PEDIATRÍA

| | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LEVE | Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, disgeusia, cefalea, diarrea/vómitos*, odinofagia, anosmia, mialgias, tos seca, rinitis/congestión nasal. Sin signos de gravedad ni alteraciones radiológicas |
| MODERADA | Tos o dificultad para respirar + taquipnea FR Respiraciones por minuto (rpm) evaluados sin llanto ni fiebre: < 2 meses ≥ 60 ; 2-11 meses ≥ 50 ; 1-5 años ≥ 40 ; $\geq 5-10$ años ≥ 30 ; 10-15 años ≥ 25 |
| GRAVE | <p>Niña/o con tos o dificultad para respirar, más uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cianosis central o Saturación de O₂ $\leq 93\%$ -Dificultad respiratoria grave: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica grave o disociación tóraco - abdominal. -Neumonía con compromiso sistémico: rechazo de la alimentación (amamantamiento o beber), depresión del sensorio: letargia, obnubilación, estupor o convulsiones -Taquipnea ≥ 70 en menores de 1 año; ≥ 50 en mayores de 1 año. -PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg. <p><u>Adolescente:</u> Fiebre o sospecha de infección respiratoria, más 1 de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FR > 30 respiraciones / min - Dificultad respiratoria severa - Saturación de oxígeno $\leq 93\%$ <p>Progresión de los infiltrados pulmonares > 50% dentro de las 24 a 48 horas independiente de la presencia de comorbilidades.</p> |
| CRÍTICA | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con requerimientos de soporte ventilatorio independientemente de la presencia de comorbilidad de riesgo 2. Shock séptico 3. Fallo o Disfunción multiorgánica. |

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ^[65]

- Edad menor a 3 meses
- Cardiopatías
- Enfermedades respiratorias preexistentes (displasia broncopulmonar, asma grave, fibrosis quística, traqueostomía con oxigenoterapia domiciliaria),
- Inmunocomprometidos (VIH/SIDA sin control de la enfermedad, inmunodeficiencias primarias, trasplantados, en tratamiento con quimioterapia en inducción, inmunosupresores o anticuerpos monoclonales)
- Enfermedades neuromusculares
- Diabetes insulino dependiente
- Obesidad (Índice Masa corporal >30)
- Menor de 6 meses, RNPT <1500 g al nacer

CONSIDERACIONES DE USO DE TRATAMIENTOS COVID-19 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Considerar las siguientes indicaciones terapéuticas especialmente en aquellas/os niñas/os no elegibles para recibir la vacuna contra el COVID-19 por edad o aquellos no vacunados, o que poseen enfermedades de base o reciben tratamientos que resultan en una pobre respuesta de anticuerpos a la vacunación.

Los tratamientos disponibles en PBA para niñas/os y adolescentes, deben utilizarse siempre con firma de Consentimiento Informado, evaluando individualmente posibles riesgos/ beneficios y con seguimiento de seguridad y eficacia.

Plasma de convaleciente

- Enfermedad por **COVID-19 LEVE**. En huéspedes inmunocomprometidos sería razonable la administración de plasma de convaleciente en formas leves, de acuerdo a la consulta previa con el inmunólogo/hematólogo/oncólogo de cabecera.
- Enfermedad por **COVID-19 MODERADA** con comorbilidades.
- Enfermedad por **COVID-19 GRAVE** sin requerimiento de oxígeno ($SaO_2 > 94\%$) con comorbilidades.

Dosis en pacientes pediátricos

En caso de que la indicación de plasma de convaleciente de COVID-19 sea para niñas/os de menos de 20 kg. de peso, la unidad de plasma a administrar deberá ser pediátrica.

En relación a la dosis, se sugiere la transfusión de 10 ml. de plasma de convaleciente de COVID-19 por kilo, hasta 20 kg. de peso. A partir de los 20 kg. de peso, la dosis a administrar será la de adultos (unidad de plasma convaleciente de COVID-19 de 200 ml.).

Tocilizumab ^[66]

En conocimiento de la evidencia disponible en adultos que indican un beneficio en mortalidad, y la ausencia de evidencia en niñas/os y adolescentes, es razonable considerar el uso de Tocilizumab en las siguientes situaciones:

1. Enfermedad por **COVID-19 CRÍTICA** confirmada por laboratorio
2. Enfermedad por **COVID-19 GRAVE** confirmada con requerimiento de oxígeno definida por $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ y parámetros de inflamación definido por $\text{PCR} \geq 75 \text{ mg / l}$ (Criterio no excluyente en caso de no disponibilidad)

Dosis en pacientes pediátricos

No existe una dosis establecida de Tocilizumab para el tratamiento de la COVID-19 aguda en niñas/os y adolescentes. Considerando la información del protocolo RECOVERY, así como la literatura previa sobre el uso de tocilizumab para otras indicaciones, la dosis sugerida depende del peso corporal:

- Lactantes de < 1 año (excluidos del ensayo RECOVERY): dosis de otros usos 12 mg/kg
- < 30 kg: 12 mg/kg
- > 30 kg: 8 mg/kg (máximo 800 mg)

Bibliografía

- [1] Clinical management of COVID-19 <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>
- [2] Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>.
- [3] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W et al. (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
- [4] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec 2:NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub ahead of print. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.
- [5] <https://www.who.int/es/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
- [6] Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. Disponible online. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
- [7] Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio. 23 de mayo 2020. Disponible online <https://www.paho.org/es/documentos/seguridad-pacientes-con-covid-19-relacion-con-uso-medicamentos-sin-evidencia-cientifica>
- [8] Disponible online en : <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-definio-que-tipo-de-pacientes-administrar-el-suero-equino-y-el-plasma-de-recuperados>
- [9] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
- [10] FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID™ disponible online en <https://www.fda.gov/media/155050/download>
- [11] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [12] Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical infectious diseases*. 1995; 21(1):150–161.
- [13] Cheng Y, Wong R, Soo Y, Wong W, Lee C, Ng M, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;24(1):44–46.
- [14] Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(9):1554.

- [15] Fiebre Hemorrágica argentina. Instituto ANLIS Malbran. Disponible en <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001324cnt-fha-tutorial-notificacion-sivila-2012.pdf>
- [16] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *JAMA*. 2020;e2010044. doi:10.1001/jama.2020.10044
- [17] Gharbharan A, Jordans C, Geurtsvankessel C et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv [Preprint] Jul 1, 2020 [cited 2020 Sep 25]. Available from doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>.
- [18] Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., and Malhotra, P.; PLACID Trial Collaborators (2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 371, m3939.11
- [19] Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv [Preprint] Aug 26, 2020 [cited 2020 Sep 25]. Available from doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>
- [20] Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med*. 2020;28(3):357-366.
- [21] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24;NEJMoa2031304. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub ahead of print. PMID: 33232588; PMCID: PMC7722692.
- [22] Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Polack FP; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Jan 6. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub ahead of print. PMID: 33406353
- [23] Xia X, Li K, Wu L et al. Improved Clinical Symptoms and Mortality on Severe/Critical COVID-19 Patients Utilizing Convalescent Plasma Transfusion. *Blood* blood.2020007079. doi: [publicado online 23 Junio 2020] <https://doi.org/10.1182/blood.2020007079>
- [24] Liu S., Lin H, Baine I, Wajnberg et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1708-1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32934372.
- [25] Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 9490-6.
- [26] González SE, Regairaz L, Ferrando NS, González Martínez VV, Salazar MR, Estenssoro E. Terapia con plasma de convalecientes en pacientes COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires [Convalescent plasma therapy in COVID-19 patients, in the Province of Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):417-424. Spanish. PMID: 33048783.
- [27] Salazar MR González SE, Regairaz L, Ferrando NS, González Martínez VV, Carrera Ramos PM, Muñoz L, Pesci SA, Vidal JM, Kreplak N, Estenssoro E (In press). Risk factors for covid-19 mortality: the effect of convalescent plasma administration.
- [28] González SE, Regairaz, Salazar MR, Ferrando NS, González Martínez VV, Carrera Ramos PM, Pesci SA, Vidal JM, Kreplak N, Estenssoro E. Timing of convalescent plasma administration and

28-day mortality for COVID-19 pneumonia.[Preprint] Available from medRxiv 2021.02.02.21250758; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250758>

[29] Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2020;95. Disponible online https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_ft95_6_8.pdf

[30] M.J. Joyner, R.E. Carter, J.W. Senefeld, S.A. Klassen, J.R. Mills, P.W. Johnson, E.S. Theel, C.C. Wiggins, K.A. Bruno, A.M. Klompas et al (2021). Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:1015-1027 DOI: 10.1056/NEJMoa203189

[31] Salazar E, Christensen PA, Graviss EA et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality, *The American Journal of Pathology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001>.

[32] Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv* [Preprint]. Aug 12, 2020 . doi: 10.1101/2020.08.12.20169359.

[33] Horby P, Estcourt L, Peto L, Emberson J, Staplin N, Spata E, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial The RECOVERY Collaborative Group. [Preprint] Available from medRxiv 2021.03.09.21252736; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>

[34] Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ, Turgeon AF, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(17):1690-1702. doi:10.1001/jama.2021.18178

doi: 10.1001/jama.2021.18178.

[35] O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2021;131(13):e150646. doi:10.1172/JCI150646

[36] Körper S, Weiss M, Zickler D, et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2021;131(20):e152264. doi:10.1172/JCI152264

[37] Bar KJ, Shaw PA, Choi GH, et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia [published online ahead of print, 2021 Nov 17]. *J Clin Invest.* 2021;e155114. <http://doi:10.1172/JCI155114>

[38] David J. Sullivan, Kelly A. Gebo, Shmuel Shoham et al. Randomized Controlled Trial of Early Outpatient COVID-19 Treatment with High-Titer Convalescent Plasma. *medRxiv* 2021.12.10.21267485; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.10.21267485>

[39] Practice Rapid Recommendations A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>

[40] <https://www.fda.gov/media/141477/download>

[41] Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-237.

[42] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-251.

- [43] FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF SOTROVIMAB. Available at <https://www.fda.gov/media/149534/download>
- [44] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.06.15.21258542; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>
- [45] Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233–44.
- [46] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324: 782–93.
- [47] 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: 844–47.
- [48] http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7858-15.pdf
- [49] Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context [published online ahead of print, 2021 Apr 27]. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(21)00139-9. doi:10.1016/S2213-2600(21)00139-9
- [50] REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
- [51] RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637–45
- [52] Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T, Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic Review and meta-analysis: first update, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.019>.
- [53] Klopfenstein T, Gendrin V, Kadiane- Oussou NJ, Conrozier T, Zayet S. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia: Practical proposals based on a narrative review of randomised trials. *Rev Med Virol*. 2021;e2239. <https://doi.org/10.1002/rmv.2239>
- [54] NIH Recomendaciones terapéuticas COVID-19. Disponilbe online en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
- [55] Adarsh Bhimraj , Rebecca L. Morgan , Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne y col. Recomendaciones de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- [56] Saúl P, Chediack V, Sabater L, et al, Comité de Infectología Clínica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Pautas preliminares para el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19. *RATI*. 2021;38:e781.16072021.
- [57] Sociedad Argentina de Infectología. Terapia para SARS-CoV-2. 25 de febrero de 2021. Disponible online en <https://www.sadi.org.ar/centros-de-formacion-en-infectologia/itemlist/tag/CORONAVIRUS>

- [58] WHO recommends life-saving interleukin-6 receptor blockers for COVID-19 and urges producers to join efforts to rapidly increase access <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-who-recommends-life-saving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producers-to-join-efforts-to-rapidly-increase-access>
- [59] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
- [60] IBM Micromedex. [citado 8 Mayo 2021]. Disponible en: www.micromedexsolutions.com
- [61] Gordon AC et al Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:1491-502.
- [62] Frey N, Grange S, Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. J. Clin. Pharmacol. 50(7), 754–766 (2010).
- [63] Información del fabricante ACTEMRA- Roche 2015
- [64] Zhang X and Peck R. Clinical pharmacology of Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis Expert Rev. Clin. Pharmacol. 4(5), 539–558 (2011)
- [65] Sanders J, Monogue ML, Jodlowsk TZ. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Published online April 13, 2020.
- [66] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 757–67.
- [67] Archivos Argentinos de Pediatría 2020; *Suplemento COVID*:c33-c41 / c33. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19.
- [68] David Fraile Navarro, Britta Tendal and David Tingay, Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Med J Aust || doi: 10.5694/mja2.51305
- [69] Elisabetta Cameroni, Christian Saliba, John E. Bowen et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift bioRxiv 2021.12.12.472269; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>.
- [70] Alexander Wilhelm, Marek Widera, Katharina Grikscheit, Tuna Toptan, Barbara Schenk, Christiane Pallas, Melinda Metzler, Niko Kohmer, Sebastian Hoehl, Fabian A. Helfritz, Timo Wolf, Udo Goetsch, Sandra Ciesek. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies medRxiv 2021.12.07.21267432; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>

MINISTERIO DE
SALUD



GOBIERNO DE LA
PROVINCIA DE
**BUENOS
AIRES**