

# ‘Arc en Covid-19’: lo que sabemos con rigor científico de la pandemia

LOS DATOS PRIMEROS QUE SE ESTÁN OBTENIENDO DE EFICACIA DE VACUNAS, COMO LA DE PFIZER O MODERNA, SON MUY PROMETEDORES. EL ANNUAL REVIEW OF CONGRESS AND SCIENTIFIC LITERATURE PROMOVIDO POR FAES FARMA SOBRE EL COVID-19 MUESTRA QUÉ ES DE MÁS UTILIDAD DE LO QUE HEMOS APRENDIDO DE LA PANDEMIA EN CUANTO A MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. ES EVIDENTE QUE NECESITAMOS UNA VACUNA ESPECÍFICA.



Con el objetivo de mostrar qué es de más utilidad de lo que hemos aprendido de la pandemia, se celebró este viernes y este sábado el encuentro digital *Arc en Covid-19*, el Annual Review of Congress and Scientific Literature promovido por Faes Farma, que tuvo más de 1.100 inscritos. **Rafael Esteban**, gerente de Marketing de dicho laboratorio, dio la bienvenida y destacó la necesidad de rigor científico en el momento en el que estamos viviendo.

El **Dr. Adolfo Baloira Villar**, especialista en Neumología que desarrolla su labor en el Complejo Hospitalario de Pontevedra y coordinador de 'Arc en Covid-19'; destacó que la idea de esta iniciativa era transmitir lo que se ha demostrado, centrarse "en lo que realmente es importante" y no dejarse llevar por extremismos. "Llevamos dos semanas en las que quizá el tratamiento que puede llegar a ser fundamental, las vacunas, se ha puesto de moda. Ahora, todo el mundo parece experto de PCR o de vacunas. Pero, no", dijo. El programa de *Arc en Covid-19* contaba con expertos de verdad, que basaron sus explicaciones en los estudios publicados desde el inicio de la pandemia hasta el momento actual.

## Resultados prometedores

El **Dr. Adolfo García-Sastre**, director del Global Health & Emerging Pathogens Institute, en la Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Nueva York, EE UU), recordó que se suele tardar una media de 15 años para encontrar una vacuna. Los primeros años son de diseño y de investigación pre-clínica. Para ponerlas en humanos, se suelen necesitar dos o tres años, después de comprobar en animales que no tienen toxicidad. Los estudios de Fase I suelen tardar entre uno y dos años. En Fase II, se prueban más dosis de vacuna y se intenta localizar precisamente la dosis adecuada. Si todo va bien, se pasa a Fase III, con dos grupos, uno que es el de vacunados y otro el de placebo. Si la vacuna funciona, hay pocas personas enfermas en el grupo de vacunados. Se proporcionan los datos a las agencias regulatorias y, si se confirman los buenos resultados, se aprueba la vacuna. En ese momento, habría que empezar a producirla y se tarda dos o tres años. Para el Covid-19, se está condensando 15 años en uno. "Los datos primeros que se están obteniendo de eficacia de vacunas como la de Pfizer o Moderna son muy prometedores", afirmó. A su juicio, lo más necesario es que protejan contra la enfermedad. "Lo que no sabemos es cuánto dura la inmunidad. No sabemos si será más de un año. Cuántas más vacunas haya, más fácil será que haya disponibilidad masiva", reflexionó. Se necesita una buena estrategia para saber administrarla. En el caso de la de Pfizer, se sabe que requiere ser mantenida a 80 grados bajo cero. Se están probando en personas mayores de doce años, por lo que serán en un principio para mayores de doce años. Aún está por ver si la gente va a aceptar la vacunación. Serán necesarias 16.000 millones de dosis, por lo que la distribución no será inmediata.

Las posibles ventajas que citó por el uso de NDV como vacuna para Covid-19 es que no existe inmunidad preexistente en humanos contra el vector NDV, se pueden producir usando la misma tecnología que se emplea para producir la vacuna de la gripe porque NDV se ha probado en pacientes con cáncer, y no produce efectos adversos graves. Deseo que pronto podamos tener una vacuna para el Covid-19.

¿Cómo ve la carrera de presentar resultados a la que estamos asistiendo?

Consideró que el hablar de los resultados que están teniendo es algo esperanzador. En su opinión, los que se conocen parecen serios, y las vacunas podrían estar aprobadas en un par de meses como mucho. "Es importante para la población ver que existe algo que va a acabar con todo esto. Igualmente, es muy positivo el que haya más de una vacuna, porque así habrá más dosis. Y el que los resultados superen el 90% da mayor esperanza y podría verse el final de todo esto a lo largo de 2021", valoró. La mayor efectividad se consigue con cuerpos neutralizantes que impiden la entrada al virus. Hasta ahora, no hay suficiente gente con inmunidad como para saber si el virus cambia antigénicamente.

¿Puede tener un efecto colateral beneficioso con la vacuna de la gripe? Puede haber algún beneficio, pero "eso no va a resolver el problema. Es imposible que una vacuna contra la tuberculosis o la gripe ayude". Dejó claro que necesitamos una vacuna específica. Vaticinó que la población de los países desarrollados podría estar vacunada a mediados del año que viene. En los países en vía de desarrollo eso será más difícil.

## Este virus se caracteriza por su transmisibilidad

La **Dra. Rosario Menéndez**, directora del área de Respiratorio del Hospital Universitario La Fe (Valencia), se encargó de moderar la primera sobre Microbiología y epidemiología. En el momento de celebrarse *Arc en Covid-19*, había 57 millones de personas contagiadas en el mundo. Subrayó que este virus se caracteriza por su transmisibilidad. "Esta pandemia tiene mayor mortalidad según la edad del paciente, mientras que la de la gripe A tenía mayor mortalidad en pacientes con menos de 60 años", puntualizó. Hay un esfuerzo de las autoridades a nivel mundial para tener datos y poder tomar medidas. "Lo que sabemos de este microorganismo es cómo entra y utiliza toda la maquinaria de nuestras células para replicarse", informó. Hay varios estudios que buscan los factores de riesgo y de muerte. Las mujeres tendrían menos riesgo, mientras que las personas con enfermedades cardiovasculares tendrían más. El pico de la carga viral se encuentra en el momento del inicio de los síntomas, o en algún momento en la primera semana con un declinar posterior. La transmisión sintomática y pre-sintomática (1-2 días previos) desempeña un papel decisivo en la diseminación de la enfermedad. La RT-PCR puede detectar ARN viral en el tracto respiratorio superior con una media de 17 días, aunque raramente el cultivo es positivo en un período superior a nueve días.

Después, el **Dr. Carlos Amado**, facultativo especialista en Neumología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), expuso diferentes estudios de cómo progresó la enfermedad en China. El SARS-CoV-2 fue secuenciado el 7 de enero y en breve se tenían kits para detectarlo. La transmisibilidad de esta enfermedad es más alta que la de la gripe de 1918 o de la de 2009. Según uno de los estudios a los que aludió, existe un alto porcentaje de pacientes que no desarrolla síntomas y una baja prevalencia de muertes en personas de menos de 60 años. Remarcó la utilidad del estudio de seroprevalencia ENE-Covid realizado en nuestro país. Por debajo de los 19 años, tenemos una seroprevalencia claramente menor que en el resto de las edades. Cuánto más joven se es, por debajo de los 19 años, se tiene una seroprevalencia todavía menor. Se estableció una seroprevalencia de un 5% en España, siendo mayor en el centro, en

Madrid y las CC AA limítrofes. Uno por cada tres casos de SARS-CoV-2 pasa totalmente desapercibido, por ser asintomático, y eso se traduce en personas que pueden contagiar muchísimo. El virus, debido a su tamaño, se puede transmitir no sólo por gotas, sino también por aerosoles, al permanecer en el ambiente. Amado se dedica mucho al tabaquismo y al EPOC, por

**GARCÍA-SASTRE: "ES IMPORTANTE PARA LA POBLACIÓN VER QUE EXISTE ALGO QUE VA A ACABAR CON TODO ESTO"**

lo que puso un metaanálisis que demostraba que el tabaquismo actúa como factor de riesgo para morir por Covid-19, y lo mismo ocurre con la EPOC. Además, cuánta más edad, más factor de riesgo hay. Otro gran problema epidemiológico está en los casos de reinfección. Existen estudios en los que se ha visto el RNA del virus pre y post y que hay diferencias entre el virus inicial y el virus final.

Por su parte, el **Dr. Rafael Golpe**, médico especialista en Neumología del Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), de Lugo, intentó responder a la pregunta de qué hace diferente a la Covid 2. El SARS 2003 se pudo contener mejor porque la transmisibilidad se daba cuando ya se comenzaba con los síntomas. La mayor parte de los contagios tiene lugar antes del quinto día en el caso primario, y es lo que hace más difícil controlar la enfermedad actual. "Se están produciendo muchas mutaciones. ¿Cómo afectan a la infectividad? Las que la aumentan son las que más se están dando". Es decir, el virus se muta hacia una mayor transmisibilidad. ¿Se va a quedar con nosotros? ¿Va a seguir volviendo a infectar? Sostuvo que no se sabe. Sí que parece que la tasa de letalidad es más baja en esta segunda ola. Justificó que ahora se hacen más test, que se esté controlando mejor la enfermedad y que el virus haya perdido letalidad y carga viral. Se está aprendiendo sobre la enfermedad. Se hizo hincapié, eso sí, que el virus no da tregua.

**GARCÍA-VIDAL: "CUANDO HABLAMOS DE COVID-19, NO HABLAMOS DE UNA SOLA COSA, DE UNA SOLA ENFERMEDAD, SINO DE MUCHAS COSAS QUE SUCEDEN A LOS PACIENTES"**

### Sobre todo, es una enfermedad respiratoria

El **Dr. Bernardino Alcázar**, facultativo especialista del Área de Neumología que trabaja en el Hospital de Alta Resolución de Loja (Granada), moderó la mesa de Manifestaciones clínicas y diagnóstico. "Lo más destacable es que esta enfermedad era totalmente desconocida", comenzó. Aseveró que, sobre todo, es una enfermedad respiratoria y que afecta al pulmón. Hasta aproximadamente mitad de abril no empezamos a tener descripciones de la anatomía patológica de qué les sucede a los pulmones. Todo lo que tiene que ver con la bioquímica de los pacientes es lo que más debate a dado lugar. Tras una primera fase, en la que se produce la replicación viral, empieza a haber fenómenos inflamatorios y trombóticos. En cuanto al diagnóstico, "hemos hecho test PCR, serológicos y tenemos información nueva sobre los antígenos, que parece que puede discriminar bien si alguien es contagioso y que se pueden hacer sobre la marcha".

La **Dra. Marta Palop**, neumóloga en el Hospital de Sagunto (Valencia), siendo la responsable de la consulta monográfica de EPOC y la de asma grave, analizó las manifestaciones clínicas de la infección por Covid-19. "Existen millones de artículos que se podrían reducir en que cualquier síntoma podría ser síntoma de Covid-19", introdujo. Quizá, el síntoma cardinal es la fiebre. Del mismo modo, la tos, la cefalea, mialgias y diarrea. Esto es algo que al principio era muy relevante. A estas alturas, está muy interiorizado. El espectro clínico de las manifestaciones clínicas es muy amplio, va desde pacientes asintomáticos hasta shock séptico y disfunción multiorgánica. No se encuentran diferencias en las manifestaciones

clínicas entre las neumonías Covid-19 y las no Covid-19. Los pacientes ancianos, que tiene mayor comorbilidad, han sido el target principal de la enfermedad. Está constatado que la mortalidad en ellos es mayor. "El pulmón es la zona cero de las manifestaciones clínicas", insistió. Existe una clara correlación entre enfermedad cardiovascular y gravedad de la infección por Covid-19. Los pacientes con síntomas digestivos consultan más tarde, el aclaramiento viral es más lento y presentan posibilidad viral en heces en una mayor proporción. La afectación neurológica no es infrecuente en la enfermedad por Covid-19. Pueden aparecer complicaciones serias, que deben ser manejadas de forma temprana. Son más frecuentes en casos graves de la enfermedad: pueden preceder a la aparición de síntomas respiratorios.

Por otro lado, la **Dra. Carolina García-Vidal**, especialista senior en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona, se centró en el diagnóstico, con una visión de lo que es primordial para un clínico. "Cuando hablamos de Covid-19, no hablamos de una sola cosa, de una sola enfermedad, sino de muchas cosas que suceden a los pacientes", avisó. Matizó que uno de los grandes problemas es que depende de cómo se recojan las muestras se pueden obtener unos resultados u otros. Además, las muestras tienen que llegar al laboratorio en unas condiciones correctas. Indicó que se puede tener falsos negativos. El problema principal es no saber cuánto virus hay. De la respuesta de anticuerpos, "hemos leído mucho". A partir del séptimo día, podríamos esperar la IgM positiva. "El test rápido de antígenos es la última moda, pero tenemos muy pocos datos sobre él. Va a ser positivo para pacientes que son sintomáticos, por su correlación con cargas virales elevadas", alegó. "Yo sé que mi paciente es Covid-19, pero no es suficiente, tengo que saber qué le está sucediendo", prosiguió. En su centro han utilizado Inteligencia Artificial para poder ajustar los patrones y conocer en tiempo real la situación de sus pacientes. Han creado un sistema inteligente para que les ayude al diagnóstico evolutivo de los pacientes.

Sobre cómo diferenciar Covid-19 de la gripe, destacó que el Covid-19 desplazó a la gripe. "Clínicamente, en las fases iniciales es prácticamente imposible diferenciarlos", expresó. Palop se mostró de acuerdo y recomendó mirar síntomas satélites como la pérdida de olfato o la anosmia, por ejemplo.

### Necesidades de un tratamiento eficaz

El sábado, Balóira moderó la mesa sobre Tratamiento, quien repasó los que se han utilizado en estos meses. "Empezaron a surgir tratamientos antiinflamatorios, ya que no teníamos antiviricos", apuntó. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ahora está recomendando no utilizar el Remdesivir en los enfermos con Covid-19. Aplidin, de Pharma Mar, en investigación, podría tener resultados prometedores. Están saliendo estudios, como el que relaciona la vitamina D con un menor uso de UCI. "Un fármaco barato y sin apenas efectos secundarios podría aportar algo a algunos pacientes", pensó. La **Dra. M<sup>a</sup> Cruz González**, médico adjunto del Servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, en su ponencia sobre tratamiento antiviral de la Covid 2, empezó con las buenas noticias que ha dado la dexametasona. Según estudios que citó, la mortalidad a los 28 días fue menos en los pacientes aleatorizados a corticoides.

Resumió lo que se ha encontrado de otros tratamientos. Del tocilizumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra los receptores solubles y de membrana de la IL-6, se ha visto que no es eficaz para prevenir la intubación o muerte en pacientes hospitalizados por Covid-19. De anakinra, antagonista del receptor L1, se concluyó que su administración durante diez días era eficaz para prevenir la evolución de la enfermedad a formas más graves. Baricitinib, inhibidor de la quinasa de Jano (Jak)1 y

Jak2, también podría dar buenos resultados. Los linfocitos son "la gran esperanza". Las células T, CD4+ y CD8+ fueron más altas en los pacientes con infección leve, hospitalización temprana y una rápida recuperación. Podría ser un buen biomarcador. Terminó con la "famosa tormenta de citocinas". En el reciente estudio que mencionó, se ha visto que, como en otros síndromes de enfermedad crítica, el papel de la elevación de citocinas inflamatorias en la patobiología del Covid-19 sigue sin estar claro. Su conclusión es que "se necesita un conocimiento mayor de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV2 para plantear terapias eficaces" y que, hoy en día, "no existe una evidencia sólida para apoyar el uso de los tratamientos biológicos fuera de un ensayo clínico".

El **Dr. Francisco de Borja García-Cosío**, facultativo Especialista de Área en Neumología en el Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca), manifestó, en su parte sobre Tratamiento antiviral de la Covid 2, que lo positivo de la pandemia es que ha puesto en marcha multitud de iniciativas de ensayos clínicos multinacionales. El ensayo Solidarity de la OMS, que aún no ha sido publicado, compara la eficacia de diferentes medicamentos: hidroxicloroquina, lopinavir+ritonavir, remdesivir, interferón+lipinavir e interferón solo. Lo que se ha difundido es en formato de preprint. La hidroxicloroquina no ha demostrado eficacia. Lo mismo sucede con lopinavir+ritonavir. "El ser humano y la investigación ha sido admirable en esta crisis. Hemos identificado las dianas más vulnerables, la spike, RdRp y proteasa principal, y no es impensable pensar que pronto podríamos tener algún tipo de fármaco antiviral", puntualizó. Del remdesivir, señaló que "no demuestra efecto sobre la mortalidad". De acuerdo con sus palabras, los tratamientos antivirales probados en Covid-19 han demostrado escasa eficacia en la reducción de la mortalidad por Covid-19. Hay gran expectativa con el coctel de anticuerpos contra el virus (REGCOV-2) que está actualmente en desarrollo.

Por último, el **Dr. Emilio Bouza**, profesor y asesor emérito del Hospital Gregorio Marañón (Madrid), abordó el Covid-19 en grupos especiales de pacientes. "Una de las cosas que sorprende, si uno echa una mirada en

las cifras del Ministerio de Sanidad, entre marzo y noviembre, es que estamos ante una desgracia tremenda. Ha entrado en el debate el papel del aire, de los aerosoles, en la transmisión de la enfermedad", acentuó. ¿Qué pasa en los domicilios? El MMWR, el centro de control y prevención de enfermedades americano, destaca que, si hay un caso positivo, acaba infectándose el 35% de los miembros de una casa, por lo que es necesaria la aislación. En cuanto a factores de riesgo, le llamó la atención el tema de la vitamina D. "Parte de grandes estudios poblacionales, en el que se compara el riesgo de adquirir coronavirus en personas con vitamina D baja y en valores óptimos", especificó. Para él, hay que tomarlos con cierta precaución.

Respecto a su tema básico de los grupos especiales, hizo hincapié en la tragedia "que no debería volver a ocurrir" en las residencias de mayores, donde no ha habido grandes planes de control en muchas de ellas. Otro grupo que mencionó es el de las embarazadas. De 77 estudios con un total de 11.432 mujeres embarazadas, fallecieron 73 mujeres (0,1%). La inmensa mayoría de los neonatos de mujeres con Covid-19 nace sin la enfermedad. Lo que se ha recibido del grupo de niños es muy variable. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) no tienen un mayor riesgo de contraer la infección por ARS-CoV-2 ni desarrollan un Covid-19 más grave. Algo de lo que reciben como tratamiento podría tener un efecto protector de alguna forma. Los pacientes en hemodiálisis son de alto riesgo. Los trabajadores de la Salud son "un grupo muy particular", porque son de mediana edad y están en activo. Un estudio sobre trabajadores de la Salud arrojó un 35% de positivos, ingresando un 6,9% y falleciendo un 0,6%. Sobre medidas de prevención "nadie duda de que el confinamiento ha sido eficaz". Hay modelos que vienen a decir que con un confinamiento del 50% sería suficiente, y que los confinamientos más severos de la primera ola se asociarían con una segunda ola más dura. Los confinamientos hay que hacerlos de tal forma que sean compatible con la vida. +

