



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Journal Pre-proof

El tratamiento de la pandemia por COVID 19. Ante la expectativa de evitar una oportunidad perdida

L Corral Gudino

PII: S0014-2565(20)30111-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.rce.2020.04.005>

Reference: RCE 1833

To appear in: *Revista clinica espanola*

Received Date: 2 April 2020

Please cite this article as: Corral Gudino L, El tratamiento de la pandemia por COVID 19. Ante la expectativa de evitar una oportunidad perdida, *Revista clinica espanola* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.04.005>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.



Sección Correspondencia

El tratamiento de la pandemia por COVID 19. Ante la expectativa de evitar una oportunidad perdida

Treatment of the COVID-19 pandemic: Preventing a missed opportunity

Autor:

L Corral Gudino.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Correspondencia

Correo: lcorral@saludcastillayleon.es

Sr. Director:

En un artículo de opinión reciente¹, el autor describía de forma muy didáctica la necesidad de ser capaces de aprovechar la ingente capacidad profesional puesta en marcha contra la pandemia por la infección del síndrome grave agudo respiratorio por coronavirus (SARS-CoV2) para lanzar ensayos clínicos que nos permitan avanzar en el reposicionamiento terapéutico de fármacos con indicaciones para otras infecciones y enfermedades, que pueden ser útiles para el control o la cura de la infección por SARS-CoV2. El diseño de nuevos fármacos, específicos para esta enfermedad, o el desarrollo de vacunas son opciones mucho más interesantes, pero sin una posible aplicación práctica en el medio plazo.

El autor pone como ejemplo la crisis del Ebola en 2014, donde la lentitud burocrática impidió el desarrollo e implementación a tiempo de ningún ensayo clínico. Tras aquel brote nos quedamos sin evidencia de calidad que nos permita avanzar en el futuro manejo de la enfermedad.

En la actualidad son múltiples los tratamientos utilizados ante la infección por el SARS-CoV2, una infección sin antecedentes en nuestra historia². Se están prescribiendo tanto fármacos antivirales (lopinavir/ritonavir, remdesivir, etc.) como fármacos utilizados en patología inflamatoria (hidroxicloroquina, glucocorticoides, anticuerpos frente a interleucina 6, gammaglobulinas, etc.), todos ellos sin un aval científico. Constantemente recibimos múltiples series o estudios retrospectivos con resultados conflictivos, con diseños inadecuados y serias dificultades para la interpretación de los resultados.

Hemos asistido a la publicación de un ensayo clínico en una revista de gran prestigio³ con un posible error beta debido a la falta de potencia condicionada por un insuficiente tamaño muestral. Las conclusiones incluidas en el resumen y las obtenidas tras un análisis detallado basado en la evidencia son absolutamente contradictorias, lo que acaba generando más preguntas que respuestas tras su lectura. Este ensayo, debería dar lugar, como propone su editorial⁴, a que se utilice lo aprendido para desarrollar un nuevo estudio, no a que se suspenda el fármaco en todos los escenarios clínicos.

La situación en nuestro medio no es distinta. Con una labor titánica de adaptación a una nueva realidad, con la creación de grupos de trabajo multidisciplinares atendiendo la enfermedad y con un número importante de profesionales afectados o infectados, parece imposible pensar en tener tiempo para el desarrollo de ensayos clínicos que nos permitan obtener respuestas fiables

en los próximos meses. Asistimos a una especie de Medicina Basada en la Estupefacción (MBE), donde distintos comités locales adoptan protocolos propios, la mayoría de ellos basados en las recomendaciones del Ministerio de Sanidad⁵, pero que incluyen, en algunos casos, fármacos en uso compasivo, no ya sin indicación como el resto de los fármacos que estamos utilizando, sino incluso sin estar recomendados por las sociedades científicas⁶ o el citado ministerio⁵.

Un caso paradigmático es el tratamiento de la denominada «tormenta de citocinas» que aparece en un pequeño porcentaje de pacientes. Una complicación muy grave, en la que un rápido deterioro clínico, caracterizado principalmente por el aumento de la disnea, se acompaña de un perfil de laboratorio que sugiere una marcada actividad inflamatoria (elevación de interleucina 6, dímero D, proteína C reactiva, etc.). Desde el inicio de la crisis el Ministerio de Sanidad ha habilitado el uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal frente a la interleucina 6 que busca frenar esta «tormenta». En las últimas semanas y dada su escasez, se han ensayado otras terapias, como los esteroides, pese a que organizaciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), son contrarias a su uso⁷. Los esteroides se están usando con diferentes pautas y dosificaciones basadas en la extrapolación de la dosis que son eficaces en otros contextos, inflamatorios o infecciosos, pero sin una indicación clara en la propia infección por SARS-CoV2.

En este momento, podemos estar dejando escapar la oportunidad de poner todo este esfuerzo al servicio de generar nueva evidencia que nos permita afrontar esta crisis con datos objetivos. No vale con compartir los protocolos locales. Es necesario unificarlos entre los distintos centros y, sobre todo, poner en marcha ensayos clínicos multicéntricos. No es un orgullo el que los distintos expertos locales establezcan sus combinaciones propias, a cada cual más personal. Es una tragedia que no seamos capaces de poner todo eso a funcionar de forma coordinada. La idea de que siempre poner alguna medicación es mejor que no poner nada ante un paciente muy grave, que aquellos pacientes que evolucionen bien lo harán gracias al fármaco compasivo utilizado y que los que mueran lo harán por la enfermedad es absolutamente falsa.

Estamos ante una oportunidad única en toda una vida de hacer las cosas de la mejor manera posible. Cooperando entre centros, incluyendo el mayor número de pacientes en ensayos clínicos. Antes de empezar a intentar innovar debemos buscar en los registros de ensayos clínicos, como el registro español de estudios clínicos (REEC)⁸. A 2 de abril de 2020, hay 13 ensayos en marcha en el REEC, 2 de ellos para valorar el uso de esteroides, además de iniciativas internacionales como el ensayo SOLIDARITY de la OMS. Antes de incluir cualquier fármaco de uso compasivo en nuestros protocolos estamos obligados éticamente a intentar unirnos a algún ensayo clínico que esté testando su potencial.

Dentro de tres meses podremos tener alguna respuesta sobre qué fármacos nos servirán en futuros brotes, sobre cuál es el momento adecuado para iniciar cada uno de los tratamientos, cuáles su dosis y duración. O dentro de tres meses tendremos solo el ruido de múltiples estudios locales, retrospectivos y contradictorios, de imposible interpretación. Y nos lamentaremos a la sombra de la oportunidad perdida. Está en nuestras manos.

1. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. 24 de marzo de 2020.
2. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. Rev Clin Esp. 20 de marzo de 2020.

3. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 2020.
4. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 2020.
5. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2>
6. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 28 de marzo de 2020.
7. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet] [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
8. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>