

MESA III. COVID-19

Moderadores: **José Muñoz.** *Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional. Hospital Clínic. Barcelona.*
Joan A. Caylà. *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

Tractaments i assajos clínics en casos i en contactes

Oriol Mitjà

Infectòlogo. Cap de la Unitat d'ITS. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondència:

Oriol Mitjà

E-mail: oriolmitja@hotmail.com

La síndrome respiratòria aguda severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2) és una infecció vírica que està emergent de forma molt veloç, i que causa la COVID-19. L'estratègia actual de control de la infecció es basa en el distanciament social (és a dir, quedar-se a casa i mantenir una distància segura respecte als altres a l'exterior) i l'aïllament de casos i contactes (és a dir, fer tests i aïllar les persones amb símptomes, i traçar i posar els seus contactes quarantena). L'eficàcia de l'aïllament de casos i contactes per controlar els brots de COVID-19 depèn de la rapidesa de la intervenció, del nivell de traçabilitat dels contactes i del nivell de compliment de l'aïllament. Malauradament, s'han identificat limitacions per aplicar les mesures de confinament de manera efectiva i frenar la propagació del SARS-CoV-2, fins i tot en països amb una política d'identificació de casos i contactes minuciosa.

La cloroquina i la hidroxicloroquina (HCQ) s'han utilitzat àmpliament per tractar la malària i diverses malalties autoimmunes, i cada cop es reconeixen més altres efectes terapèutics, inclosa l'activitat antiviral. *Estudis in vitro van demostrar que tots dos fàrmacs poden bloquejar la propagació viral de SARS-CoV-2 en cultius cel·lulars*, i que la HCQ tindria una activitat antiviral més potent que la cloroquina. Pel que fa a la propagació del virus entre els contactes de casos positius, la profilaxi postexposició es troba entre les mesures utilitzades per al control de brots de diverses

malalties, per exemple en la influença. No es coneix cap agent eficaç en la prevenció de la infecció o malaltia del SARS-CoV-2, però diversos medicaments han demostrat efectes antivirals de la HCQ i la cloroquina. A data de 25 de maig de 2020, les dades clíniques sobre l'eficàcia d'aquests agents per al tractament del SARS-CoV-2 estaven limitades a dos petits assajos clínics aleatoris i sis estudis observacionals. Tots sis d'aquests estudis presenten diverses limitacions metodològiques importants que impedeixen la seva incorporació a les guies clíniques per al tractament de la COVID-19.

Recentment hem realitzat un assaig clínic per validar dues hipòtesis: 1) que la HCQ, en combinació amb darunavir/cobicistat, seria més efectiva per al tractament de la Covid-19 suau que l'absència de tractament, i 2) que la profilaxi postexposició de contactes saludables amb HCQ pot prevenir la infecció secundària per SARS CoV-2, i la malaltia de COVID-19 en aquests individus. Hem realitzat un assaig *open-label, cluster-randomized* incloent els clústers d'un cas índex (és a dir, amb PCR confirmada) i persones sanes relacionades epidemiològicament (contactes) a Catalunya. L'estudi es va dur a terme entre el 17 de març i el 28 d'abril de 2020, i està registrat a ClinicalTrials.gov, NCT04304053. Es van incloure 3.000 participants: 651 casos, i 2.216 contactes. Els clústers es van aleatoritzar per no rebre cap teràpia específica (braç control) o teràpia antiviral.

Uso de modelos para el análisis y la predicción de la dinámica epidemiológica de la COVID-19

Martí Català¹, Sergio Alonso², Enric Álvarez², Pere-Joan Cardona¹, Daniel López², Clara Prats²

¹Comparative Medicine and Bioimage Centre of Catalonia, Germans Trias i Pujol Research Institute, Badalona. ²Physics Department, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona.

Correspondencia:

Clara Prats

E-mail: clara.prats@upc.edu

Introducción

La gestión de una pandemia como la de la COVID-19, que ya ha afectado a más de 5 millones de personas en el mundo, requiere de modelos que ayuden en el análisis de la situación, en la gestión del día a día y en la toma de decisiones sobre políticas de control. En epidemiología matemática se han utilizado extensamente modelos estructurados en compartimentos (SIR, SEIR...). Son modelos que han demostrado ser útiles para comprender el comportamiento de muchas epidemias donde el número de enfermos inicialmente aumenta para, posteriormente, empezar a decrecer cuando la población susceptible es limitante. En el caso del SARS-CoV-2, tratándose de un nuevo virus y teniendo en cuenta que no disponemos de vacuna, parece razonable pensar que prácticamente el 100% de la población sería susceptible y, por lo tanto, no limitante. De hecho, la dinámica de la COVID-19 que estamos observando no viene determinada por el número de personas susceptibles, sino por las medidas de control. El confinamiento de la población en sus casas y el cierre de ciudades y regiones han sido determinantes para dicha dinámica. Por otro lado, tratándose de una enfermedad de nueva aparición, el conocimiento sobre grado y período de infecciosidad, tiempo de incubación, duración de la enfermedad, letalidad, etc... era prácticamente nulo hace solo unos meses, aunque gradualmente se va incrementando.

Dados estos condicionantes, optamos por un modelo empírico para el crecimiento del número de casos con pocos parámetros que reprodujera, de forma robusta, la dinámica epidemiológica de la enfermedad a nivel de país o región. El modelo de Gompertz describía la dinámica observada: un crecimiento exponencial inicial de los casos totales que se iba frenando hasta llegar a un valor máximo, de forma asimétrica (la fase de crecimiento de los casos diarios es mucho más rápida que la de disminución). Los modelos empíricos son simplemente descriptivos y no aportan

información sobre la dinámica intrínseca del sistema. El modelo de Gompertz se ha aplicado en los últimos meses al estudio de todos los países de la Unión Europea, algunos países extracomunitarios y no europeos, las regiones italianas y las comunidades autónomas españolas. Se ha preparado un informe diario con los análisis y resultados¹.

Modelo de Gompertz

El modelo de Gompertz tiene una dinámica parecida a la función logística, como se puede ver en la Figura 1A, pero es asimétrica. En el modelo de Gompertz, la velocidad de crecimiento inicial (μ_0) decrece de forma exponencial con el tiempo a un cierto ritmo dado por el parámetro a . Está descrito por la ecuación siguiente:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{\frac{\mu_0}{a}(1-e^{-at})} \quad (1)$$

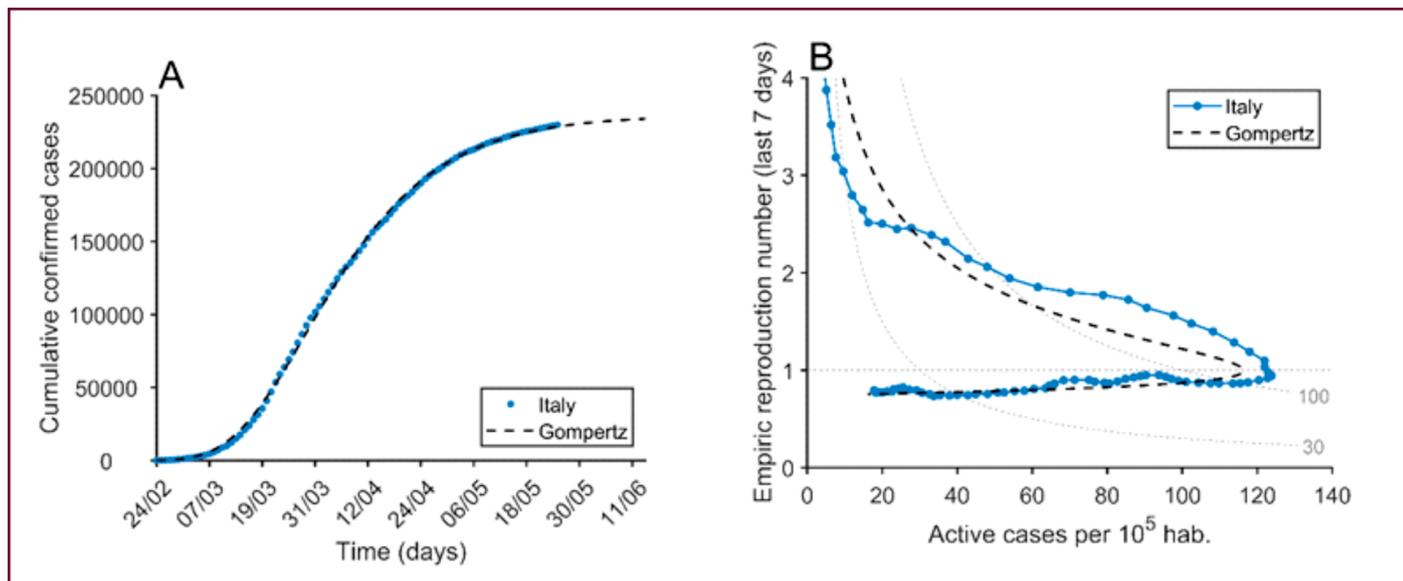
donde $N(t)$ sería el número de casos acumulado a lo largo del tiempo a partir de un valor inicial N_0 .

Este modelo es especialmente efectivo para hacer predicciones a corto plazo cuando se dispone de una serie de datos de 15 días. Se ha comprobado que la fiabilidad de dichas predicciones es muy alta, con un error relativo inferior al 10% y un porcentaje de acierto superior al 90% en predicciones a 1 día y sobre el 70% en predicciones a 5 días². Cuando la epidemia se acerca al pico de nuevos casos (máximo en el número de casos nuevos diarios), el modelo puede empezar a estimar de forma adecuada cuál va a ser el número final de casos (K) a partir de la relación

$$K = N_0 \cdot e^{\frac{\mu_0}{a}}$$

La Figura 1A muestra el ajuste de la función de Gompertz a los datos de Italia. Hemos utilizado la función de Gompertz, también, para prever las necesidades de camas de hospital o de unidades

Figura 1. A. Evolución temporal del número de casos confirmados en Italia y ajuste realizado con el modelo de Gompertz ($R^2=0.999$). B. Diagrama de riesgo de Italia y de la curva correspondiente al ajuste de Gompertz. Se indican las curvas de nivel de $EPG = 30$ y $EPG = 100$.



de curas intensivas. Esta posibilidad hace de este modelo una herramienta útil en la planificación hospitalaria.

Indicadores de la situación, la tendencia y el riesgo epidemiológico

En los datos epidemiológicos se utilizan parámetros como el número reproductivo básico (R_0 , valor esperado al inicio de una epidemia) o el número reproductivo específico (R_t , variable a lo largo de la epidemia). Estos números determinan el número promedio de nuevos contagios por cada caso. Si es mayor que 1, el número de casos nuevos diarios va en aumento; si es menor que 1, el número de casos nuevos diarios disminuye. Dada las dificultades de utilizar los modelos clásicos y de determinar valores característicos de la epidemia, discutidas en la Introducción, se utiliza un indicador empírico que puede mostrar una información similar. Definimos Rho (ρ_t) como el número reproductivo empírico:

$$\rho_t = \frac{N_{new}(t-1) + N_{new}(t) + N_{new}(t+1)}{N_{new}(t-6) + N_{new}(t-5) + N_{new}(t-4)} \quad (2)$$

donde N_{new} son los casos nuevos en un cierto día. Para minimizar las oscilaciones semanales de esta variable, se utiliza el promedio de ρ_t durante 7 días consecutivos (ρ_7).

Si conocemos ρ_7 , tenemos un índice que mide si el número de nuevos contagios que genera una persona infecciosa es mayor que 1. Si se pudiera saber el número de personas infecciosas,

esto permitiría estimar el número de posibles nuevos infectados los próximos días. El número de personas infecciosas que hay en un cierto momento es difícil de estimar, pero se utiliza como indicador de casos activos el número de personas diagnosticadas los últimos 14 días por 100.000 habitantes ($1A_{14}$, incidencia acumulada los últimos 14 días). Se utiliza un valor relativo para hacerlo comparable entre regiones.

Atendiendo a estas dos variables, ρ_7 y $1A_{14}$, definimos el índice de crecimiento potencial (EPG , *Effective Potential Growth*) como el producto entre ambas ($EPG = \rho_7 \cdot 1A_{14}$). Este índice estará relacionado con la aparición de nuevos brotes epidémicos.

La Figura 1B presenta la evolución de las variables ρ_7 y $1A_{14}$ para Italia a lo largo de la epidemia. Este diagrama, que denominamos Diagrama de riesgo, permite visualizar la evolución del riesgo en una cierta región o país, así como evaluar la situación actual. Se han representado los datos de Italia junto con la evolución teórica dada por el modelo de Gompertz ajustado a dichos datos. Se indican las curvas de nivel de $EPG = 30$ y $EPG = 100$, que podrían ser los umbrales para un riesgo bajo ($EPG < 30$) o alto ($EPG > 100$) en zonas de características similares a Cataluña. Estos umbrales tienen que determinarse para cada territorio en función de las características del sistema de salud y de la posibilidad para diagnosticar y hacer estudio de contactos, entre otros.

En conclusión, tanto el modelo de crecimiento de Gompertz como los índices de riesgo descritos nos permiten caracterizar, clasificar y estudiar la dinámica de la epidemia y los efectos de las medidas utilizadas.

Bibliografía

1. Català M, Cardona PJ, Prats C, Alonso S, Álvarez E, Marchena M, Conesa D, López D. Analysis and prediction of COVID-19 for EU-EFTA-UK and other countries. *Research reports*. 2020. Available at <https://upcommons.upc.edu/handle/2117/110978>
2. Català M, Alonso S, Alvarez E, López D, Cardona PJ, Prats C.. Empiric model for short-time prediction of COVID-19 spreading. Submitted to *Plos Computational Biology*. 2020. Preprint available at medRxiv 2020.05.13.20101329; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20101329>.

Las epidemias mediáticas

Antoni Trilla

Hospital Clínic. Universitat de Barcelona – ISGlobal. Servicio de Medicina preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Trilla

E-mail: atrilla@clinic.cat

La pandemia por SARS-CoV-2 que afecta al mundo desde inicios de este año pasará a la historia por múltiples razones, pero sin duda una de ellas será la cobertura mediática que ha recibido y seguirá recibiendo.

Los antecedentes mediáticos más próximos, globalmente, los podemos situar en la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009 y en la epidemia de enfermedad por virus ébola en África del Oeste de 2014. Ni las epidemias debidas a los coronavirus causantes del SARS (2003) ni del MERS (2012) recibieron una atención mediática extensa. El Zika, en otro contexto y especialmente por la celebración de los JJOO de Rio de Janeiro en 2016, también fue objeto de una atención mediática especial.

En esta pandemia de COVID-19 sobresalen dos aspectos de especial relevancia: el exceso de información en los medios de comunicación de todo tipo y la desinformación. Ambos se agrupan en un neologismo empleado por la OMS, que utiliza el término *infodemia* para referirse al exceso de información, incluyendo información no rigurosa o falsa (mentiras, bulos, rumores) sobre un tema de salud concreto.

La principal fuente de información en medios tradicionales durante esta pandemia ha sido y es la televisión y la radio. Los espacios dedicados a las noticias han dedicado una parte importante de su tiempo de emisión a todo lo relacionado con la COVID-19, adoptando incluso un logo permanente en toda la emisión. Las cadenas privadas han dedicado múltiples espacios

y mucho tiempo de emisión a relatar, a un ritmo rápido y difícil de seguir, la evolución del coronavirus en todo el mundo. La prensa escrita ha cubierto también de forma extensa y notable las noticias y comentarios relacionados con la pandemia. Una de las “novedades” específicas ha sido la proliferación de expertos de diversos campos (algunos no muy expertos y de campos no relacionados con las enfermedades transmisibles...) que opinaban sobre la pandemia, opiniones a las que hay que sumar las ya habituales de los tertulianos o colaboradores de los programas. Nunca antes habían aparecido en pantalla tantos epidemiólogos o aficionados a la epidemiología.

En otro orden de cosas, la pandemia de COVID-19 y la respuesta a la misma ha generado tal cantidad de información, correcta e incorrecta, que resulta muy difícil que los ciudadanos podamos discernir que fuentes son o no de confianza. El volumen de información relacionada con la COVID-19 es absolutamente inmanejable. Esta situación es terreno abonado para la aparición de la desinformación (información falsa o incorrecta con el propósito intencionado de engañar). Gran parte de esta desinformación se basa en las teorías de la conspiración. Circula información inexacta y falsa sobre todos los aspectos de la COVID-19, como el origen del virus, la patogenia de la enfermedad, el mecanismo de contagio o la utilidad y adecuación de los tratamientos, por ejemplo. Este fenómeno se amplifica mucho en las redes sociales, propagándose cada vez más lejos y más rápido. Durante el mes

de marzo hubo más de 550 millones de tweets, 361 millones de videos en YouTube y 68.000 sitios web relacionados con la pandemia. Las redes telefónicas y de mensajería instantánea (Whatsapp, Instagram) se han llenado de videos e informes con apariencia oficial, que son totalmente falsos.

En esta infodemia, además del impacto social y económico extraordinario, existe un elevado contenido político. Un informe reciente del Parlamento Europeo indica que tanto China como Rusia llevan a cabo campañas de información paralelas intentando transmitir el mensaje de que los estados democráticos están fracasando y los ciudadanos europeos no podemos confiar en nuestros sistemas sanitarios, para añadir que serán sus respectivos regímenes autoritarios los únicos que salvaran al mundo. En esta escena, un actor importante ha sido y es el Presidente de los EEUU, Donald Trump, que con su obsesión compulsiva para estar presente en Twitter y con sus ruedas de prensa desde la Casa Blanca ha logrado pasmar al mundo con su particular e impresionante caos político, informativo y sanitario. Jair Bolsonaro, el Presidente del Brasil y, en menor medida, Boris Johnson, primer ministro británico, son seguidores de la "estrategia" de Trump en esta pandemia. En el otro extremo, la seriedad y capacidad didáctica de Ángela Merkel, la canciller alemana o de Jacinda Arden, la primer ministra de Nueva Zelanda.

En el plano científico, hemos asistido igualmente a una sobrecarga enorme de información. Se publican más de 5.000 artículos científicos sobre la COVID-19 por semana (el total superará los 50.000 el día de esta jornada). Es imposible seguir esta información aunque, probablemente tampoco merece la pena

intentarlo. Muchos artículos son de baja calidad, y se han subido a los servidores "pre-print", pero inmediatamente son citados por científicos y por los medios. Estos artículos no han sido revisados siguiendo el procedimiento formal previo a la publicación (*peer-review*), muchos no superaran este proceso ni soportan un análisis riguroso de sus resultados.

El acceso a una información correcta en el momento oportuno y en el formato adecuado es esencial para tomar las mejores decisiones individuales y colectivas para todo, y en especial para nuestra salud. La desinformación afecta negativamente la salud y por ello hay que prevenirla y combatirla.

Bibliografía recomendada

- Ball P, Maxmen A. Battling the Infodemic. *Nature*. 2020;581:371-4.
- Brainard J. New tools aim to tame pandemic paper tsunami. *Science*. 2020;368:924-5.
- Editorial. Coronavirus misinformation need engagement. *Nature*. 2020;581:355-6.
- Trilla A. Infodemia de COVID-19. *La Vanguardia*, 31 de Mayo de 2020.
- Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Med Clin (Barc)*. 2020;154:175-7.
- Trilla A. Ebola ad portas. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:492-4.
- Trilla A, Vilella A. El virus Zika fuera de América. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:308-10.
- Trilla A, Trilla-Aymerich G. Virus Zika: viajes, mosquitos y Juegos Olímpicos. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:113-5.
- Zarocostas J. How to fight an infodemic. *Lancet*. 2020;395:676.