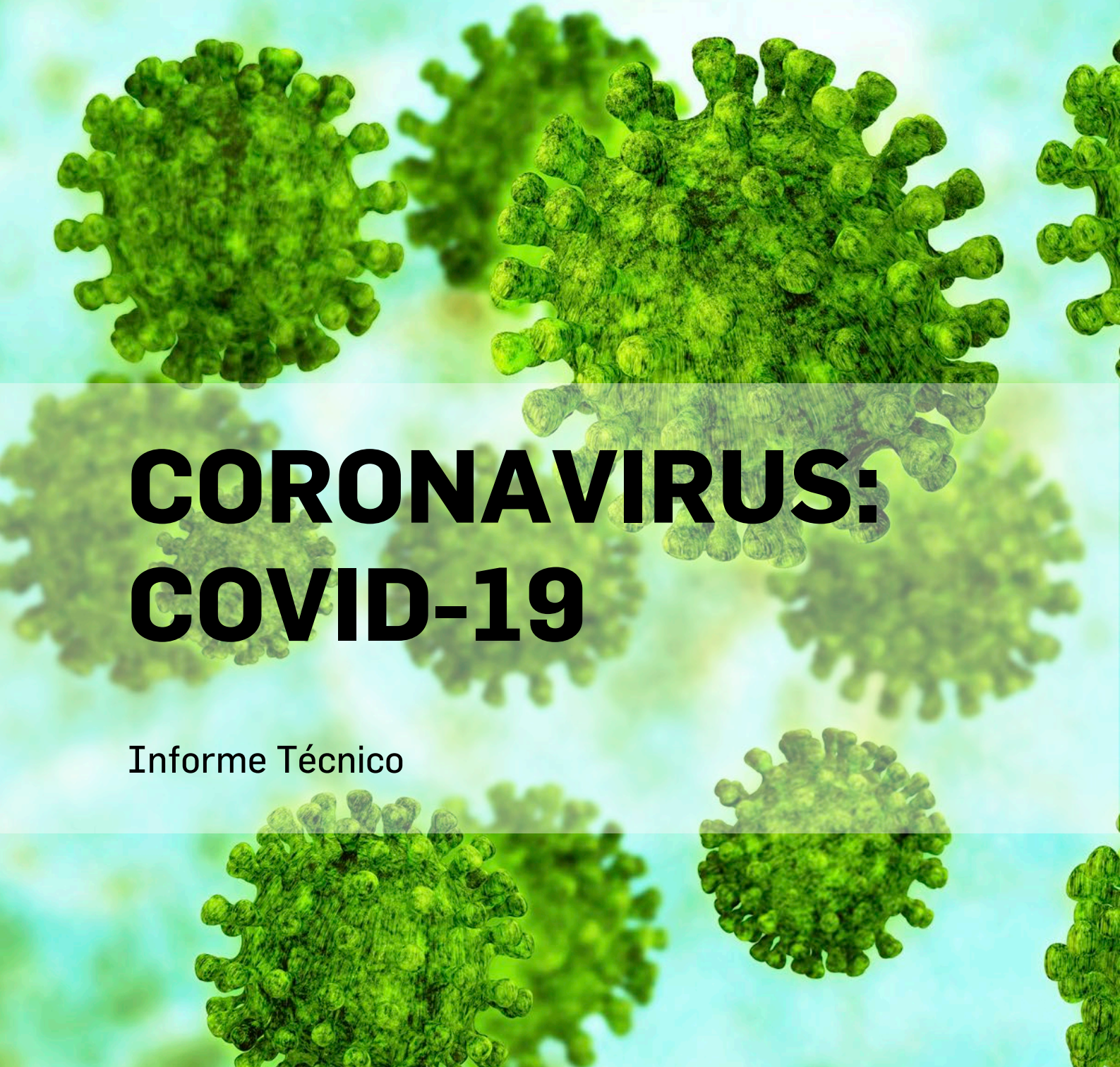
Farmacéuticos
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Julio 2020



CORONAVIRUS: COVID-19

Informe Técnico

INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES

Hasta el presente año 2020, el coronavirus humano más conocido era el **SARS-CoV**, un virus que infecta el tracto respiratorio tanto en su parte superior como inferior y fue identificado por primera vez a finales de febrero de 2003 tras el brote del *Síndrome Respiratorio Agudo y Severo* (SARS)[1], comenzado el año 2002 en Asia. Provocó una ola epidémica en la que más de 8.000 personas se infectaron, entre el 20-30% de pacientes requirieron ventilación mecánica y tuvo una mortalidad cercana al 10% (cifra superior en personas ancianas y con comorbilidades), motivando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitiera una alerta sanitaria global. La enfermedad se propagó a más de dos docenas de países en Norteamérica, América del Sur, Europa y Asia antes de que se pudiera contener el brote; desde el año 2004, no ha habido ningún caso conocido.

Posteriormente, en septiembre de 2012, se identificó en Arabia Saudí un nuevo tipo de coronavirus que fue a la postre bautizado como coronavirus del *Síndrome Respiratorio de Oriente Medio* (MERS)[2] y que motivó la emisión de otra alerta sanitaria mundial por parte de la OMS. Parecía que el virus **MERS-CoV** no se transmitía fácilmente de persona a persona y que la mayoría de personas infectadas (con origen zoonótico) no transmitían el virus; sin embargo, se reportaron algunos casos de transmisión entre humanos en Francia o Túnez. Hacia finales de 2013, se habían registrado 124 casos confirmados en Arabia Saudí, con un balance de 52 muertes. Más tarde, a mediados de 2014, se reportaron 2 casos de infección por este virus en EE.UU. (en profesionales de la salud que habían estado en Arabia Saudí y volvieron a América) y, a mediados de 2015, también se registró un brote importante en Corea del Sur (uno de los mayores fuera de Oriente Medio), cuando un hombre que había viajado a Oriente Medio visitó 4 hospitales diferentes en Seúl para tratar su enfermedad. Hasta diciembre de 2019, se habían confirmado –por pruebas de laboratorio– un total 2.494 casos y 858 muertes por infección por MERS-CoV en un total de 27 países, lo que supone una tasa de mortalidad del 34,4%.

El actual brote de la enfermedad por el nuevo coronavirus o **COVID-19** (siglas que proceden del inglés *coronavirus disease*) surgió en la ciudad china de Wuhan, una metrópoli de 11 millones de habitantes en la provincia de Hubei, donde las autoridades locales inicialmente refirieron un origen desconocido del brote, pero que posteriormente se relacionó con un gran mercado de animales vivos y marisco de esa ciudad. Las primeras informaciones recibidas por la oficina de la OMS en China sobre una serie de 27 casos de neumonía "de etiología desconocida" tuvieron lugar el 31 de diciembre de 2019, identificándose como causa el virus en cuestión el día 7 de enero; científicos de Shanghái publicaron tres días más tarde los datos genómicos completos del nuevo coronavirus, cuyos análisis preliminares sugerían cierta homología en aminoácidos respecto al SARS-CoV, según la cual podría ser capaz de usar la proteína ACE2 como receptor, con importantes implicaciones a la hora de

[1]Información disponible en: https://www.who.int/csr/sars/en/.
[2]Información disponible en: https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/.

predecir su potencial de generar una pandemia.

El mismo día 10 de enero, la OMS publicó una serie de orientaciones provisionales para todos los países sobre cómo prepararse ante la posible llegada de este virus, respecto a la forma de controlar a las personas enfermas, el análisis de muestras, el tratamiento de pacientes y el control de la infección en centros de salud. No obstante, la trayectoria de este brote fue imposible de predecir y, a pesar de la implementación de las estrategias clásicas de salud pública en muchos países, el Comité de Emergencia de la OMS lo declaró el día 30 de enero como una **Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional** (ESPII), es decir, "un evento extraordinario que constituye un riesgo para la Salud Pública de otros Estados a causa de la propagación internacional de una enfermedad, que puede exigir una respuesta internacional coordinada". Esta declaración de ESPI implicaba, ya a finales de enero, que la situación era: grave, inusual o inesperada, tenía implicaciones para la salud pública más allá de las fronteras del Estado inicialmente afectado, y podría requerir una acción internacional inmediata. Su principal objetivo era garantizar la seguridad sanitaria mediante la aplicación del Reglamento Sanitario Internacional.[3]

Pese a todo, durante los meses de febrero y marzo la epidemia se fue propagando rápidamente, con incrementos dramáticos del número de contagios y defunciones por la enfermedad, y con una importante transmisión comunitaria confirmada en numerosos países de Europa y otros continentes, que llevó a la OMS a calificar como **pandemia** la enfermedad provocada por el nuevo coronavirus el 11 de marzo. Desde ese momento, en España se establecieron medidas urgentes de salud pública ante la escalada de contagios; por ejemplo, el 12 de marzo, en línea con las recomendaciones del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), se extendieron las medidas de distanciamiento social a todo el país. El 14 de marzo, el Gobierno aprobó el Real Decreto 463/2020 que declaraba el Estado de Alarma, con medidas drásticas para proteger la salud de los ciudadanos, contener la propagación de la COVID-19 y reforzar el Sistema Nacional de Salud; entre ellas, destacó la limitación de la movilidad y libre circulación de personas, la reclusión domiciliaria y el cierre de diversas actividades económicas o educativas.

[3] Acuerdo internacional jurídicamente vinculante suscrito en 2005 por 196 países, incluidos todos los Estados Miembros de la OMS. Su objetivo consiste en ayudar a la comunidad internacional a prevenir y dar respuesta proporcional a los riesgos graves para la salud pública derivados de la propagación internacional de enfermedades, y comunicar la información necesaria para la toma de decisiones oportunas y su coordinación, evitando interferencias innecesarias con los viajes y el comercio internacionales.

Toda vez que la situación comenzaba a controlarse desde el punto de vista sanitario y las graves cifras de contagios y muertes se estabilizaban o crecían en mucho menor grado, el Gobierno aprobó el 28 de abril el *Plan para la Transición hacia una Nueva Normalidad,* que planteaba el levantamiento gradual de las medidas de contención en una serie de *fases*. Este proceso de desescalada finalizó el día 21 de junio, con el fin del Estado de Alarma, aprobándose previamente el Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, que establece medidas de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la emergencia sanitaria ocasionada por la COVID-19 en esta nueva etapa de control de la pandemia. No obstante, en las últimas semanas de junio y primeras de julio, se han notificado diversos rebrotes de la enfermedad en diferentes regiones de España y los contagios continúan con una elevada tasa de incidencia en otros países (sobre todo, en el continente americano), por lo que se debe mantener la alerta sanitaria ante el riesgo de que perdure la transmisión comunitaria.

Desde el inicio del brote epidémico en China en enero del año 2020, la investigación en torno a las características del agente etiológico de la COVID-19, a su desarrollo epidemiológico y clínico, y sobre posibles herramientas terapéuticas ha avanzado a una velocidad extraordinaria, nunca antes vista. La información científica disponible se ha ido, pues, generando al mismo tiempo que los acontecimientos y actualizando dinámicamente. En el presente informe se recoge un resumen de la información disponible a fecha de elaboración de esta versión, fundamentalmente derivada del Informe Científico-Técnico del Ministerio de Sanidad; hay que tener en cuenta que la información aquí contenida se debe consultar con cautela, pues podrían aparecer nuevos datos que determinen que esté desactualizada o incluso sea contradictoria con el conocimiento científico vigente.

ETIOPATOGENIA

Los **coronavirus** (CoV) constituyen un amplio grupo de virus que se encuadran taxonómicamente en la subfamilia Orthocoronavirinae dentro de la familia Coronaviridae (order Nidovirales); se designan bajo el término coronavirus todas las especies pertenecientes a cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus.

Se trata de virus esféricos (de 100-160 nm de diámetro) y con envuelta, cuyo genoma está formado por una única cadena de ARN con polaridad positiva (+ssRNA, del inglés single-stranded positive-sense RNA) y de aproximadamente 30.000 pares de bases (entre 26 y 32 kilobases); presenta una capucha metilada en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3' que le aporta un gran parecido al ARN mensajero del hospedador.

En líneas generales, los coronavirus inician su replicación con la entrada de los viriones –forma infecciosa del virus– cuando pierden su envoltura y depositan su ARN viral en el citoplasma de la célula eucariota, donde el parecido con el ARNm del hospedador le permite adherirse directamente a los ribosomas para su traducción. Allí, se emplea como plantilla para traducirse directamente en la poliproteína 1a/1ab, en la cual están unidas todas las proteínas que formarán el complejo de replicación-transcripción en vesículas de doble membrana. A partir de dicho complejo, se sintetizan diversos ARN subgenómicos codificantes para los polipéptidos y proteínas (estructurales y no estructurales) que determinan la biología del virus y la simetría helicoidal de su nucleocápsida. Por microscopía electrónica, los viriones se reconocen por una pequeña "corona" que presentan a su alrededor y que justifica su nombre (Chen *et al.*, 2020) (**Figura 1**).

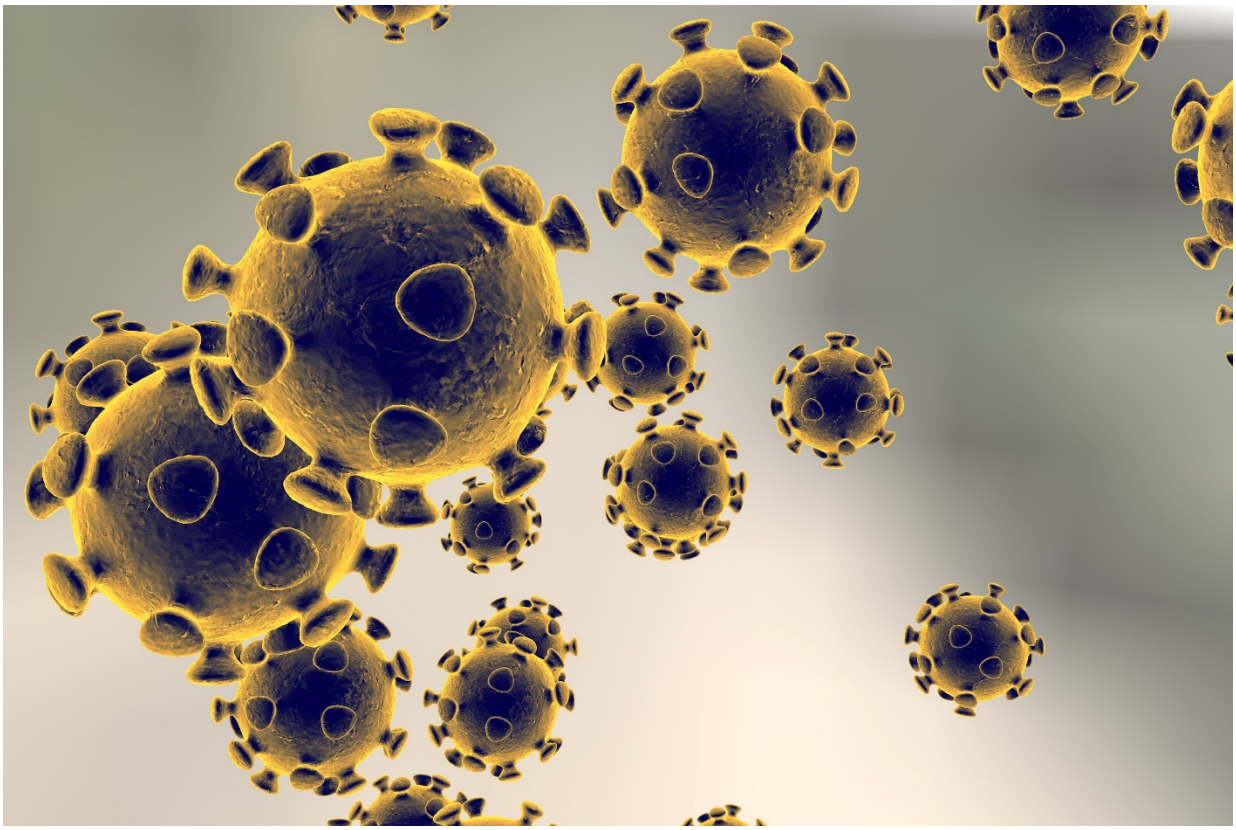


***Figura 1**. Morfología de los coronavirus. Los viriones presentan proyecciones de la envoltura o peplómeros, proteínas que salen de la superficie del virus y determinan el tropismo por su hospedador.*

Los coronavirus son virus **zoonóticos**, esto es, pueden transmitirse entre animales y humanos. En líneas generales, se acepta que los alfacoronavirus y los betacoronavirus son capaces de infectar a mamíferos, mientras que los gammacoronavirus y los deltacoronavirus pueden infectar a pájaros (aunque algunos de ellos también a mamíferos). Así, se ha descrito que muchos coronavirus pueden usar a los **mamíferos** como **reservorios** u hospedadores intermediarios, destacando entre ellos los murciélagos, en los que se facilita la recombinación y los eventos mutagénicos conducentes a una mayor diversidad genética de los virus. En la infección a mamíferos, los coronavirus infectan fundamentalmente células del tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal.

Existen diferentes especies de coronavirus que circulan entre animales pero que aún no han dado el salto a humanos. En la década de 1960 se describieron por primera vez en las cavidades nasales de pacientes con resfriado común y, hasta ahora, solo se conocían 6 especies de coronavirus que podían infectar a humanos (HCoV) y causar enfermedades respiratorias:

- HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HKU1 provocan infecciones leves del tracto respiratorio superior con estacionalidad típicamente invernal; solo en casos raros pueden provocar infecciones graves en población pediátrica y adultos de edad avanzada. Son endémicos a nivel global y suponen un 10-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos.

- Los más conocidos por su patogenicidad son el MERS-CoV (coronavirus causante del *Síndrome Respiratorio de Oriente Medio)* y el SARS-CoV (responsable del *Síndrome Respiratorio Agudo y Severo)*, ambos emergentes desde un reservorio animal. Investigaciones detalladas sobre los mismos concluyeron que el SARS-CoV se transmitió por primera vez a humanos desde civetas –una especie de gato oriunda del sudeste asiático– y el MERS-CoV desde dromedarios.

El nuevo coronavirus **SARS-CoV-2** (provisionalmente denominado 2019-nCoV), patógeno causante de la COVID-19, pertenece al género de los beta-coronavirus y guarda parentesco filogenético (homología del 79%) y estructural con el citado SARS-CoV. Si bien no está del todo claro su origen, los estudios filogenéticos realizados apuntan a que muy probablemente provenga de murciélagos, y que desde allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan. Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva.

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus; contienen el dominio de unión al receptor celular y, por tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus, además de conservar la actividad de fusión de la membrana viral con la celular (que permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar). Parece que el genoma del SARS-CoV-2 es muy estable, pues hasta febrero de 2020 se secuenciaron los genomas de 104 virus aislados de pacientes y sus secuencias mostraban un 99,9% de homología.

Se ha descrito que el SARS-CoV-2 penetra en la célula humana mediante la interacción de su proteína S (más larga que sus homólogas del SARS-CoV y MERS-CoV) con su receptor: la **enzima convertidora de angiotensina 2** (ACE-2). Esta es una exopeptidasa de membrana expresada fundamentalmente en riñón, pulmones y corazón, que se encarga de la trasformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7, compuestos con importantes efectos en la reducción de la presión arterial; así, la ACE-2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En casos graves de COVID-19 se han observado niveles elevados de Angiotensina II que se han correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar; tal desequilibrio del sistema renina-angiotensina podría deberse a la inhibición de la ACE-2 por parte del virus (Liu *et al*., 2020), que ya se constató en el brote por SARS-CoV en 2003.

Una vez en nuestro organismo, la infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmunitario innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Si esa repuesta no consigue controlar eficazmente el virus, como en personas mayores u otros inmunodeprimidos, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, que activaría a macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias a partir de linfocitos T helper CD4+, sobre todo IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Sin embargo, esa hiperactivación –conocida como **síndrome de liberación de citoquinas** (SLC) o tormenta de citoquinas, y asociada a una mayor gravedad de la enfermedad– resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria conducente a un mayor daño tisular. Se asocia, además, al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19. La patogénesis del SLC por SARS-CoV-2 aún no se conoce totalmente, pero se ha observado una mayor concentración plasmática de varias citoquinas: IL-1β, IL-6, IL10, GM-CSF, IFN, MCP1, TNFα, etc.

La citada sobreactivación del sistema inmunitario innato ocasiona daño del sistema microvascular y **activa el sistema de coagulación** e inhibición de la fibrinólisis, habiéndose descrito casos de coagulación intravascular diseminada (CID) que lleva a trastornos generalizados de la microcirculación –microtrombos–, los cuales contribuyen a la situación de fallo multiorgánico. El desarrollo de una coagulopatía por infección por SARS-CoV-2 se apoya en los hallazgos de menores niveles de antitrombina y mayores niveles de fibrinógeno y dímero D (este parámetro se asocia directamente a la gravedad de la enfermedad) en pacientes COVID respecto a la población general (Yin *et al*., 2020). Aunque el mecanismo de instauración de la coagulopatía –en concreto, del estado de hipercoagulabilidad– no está del todo claro, se ha postulado que puede haber una retroalimentación con la tormenta de citoquinas[4] y que también hay una alteración del funcionamiento de las plaquetas, bien mediante daño indirecto por invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o bien mediante daño directo por la activación del complemento. La inflamación producida en el pulmón, junto con la hipoxia de los casos con neumonía, también contribuyen a la agregación plaquetaria y la trombosis.

[4] La IL-6 puede causar trastornos de la coagulación a través de diversas vías: estimulación hepática para la síntesis de trombopoyetina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, expresión de los factores tisulares de los monocitos y activación del sistema de coagulación extrínseco. La trombina generada puede, a su vez, inducir al endotelio vascular a producir más IL-6 y otras citoquinas.

EPIDEMIOLOGÍA

El "salto" del SARS-CoV-2 de animales a humanos se dio presumiblemente por el contacto directo con animales infectados o bien con sus secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo. La transmisión de persona a persona ha quedado sobradamente contrastada en los posteriores meses de epidemia y pandemia. La vía de **transmisión entre humanos** se considera similar a la descrita para otros coronavirus, esto es, mayoritaria a través del **contacto directo con secreciones respiratorias de personas infectadas**, principalmente con gotículas respiratorias de más de 5 micras emitidas con la tos o estornudos (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y con las manos o los fómites[5] contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.

Adicionalmente, se han notificado casos de infecciones animales que permiten concluir que los hurones, los felinos (gatos, tigres y leones), los visones y los hámsters son susceptibles a la infección por contagio desde humanos y pueden desarrollar la enfermedad; también los perros, pero en mucha menor medida. Aún hay muy pocos casos descritos de transmisión en sentido contrario, desde estos animales a los humanos, por lo que no parece que la enfermedad en animales tenga una gran contribución en la pandemia.

El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngeas, incluyendo la saliva, y por ahora hay cierta controversia de la posibilidad de transmisión a grandes distancias (> 2 m) a través del aire o de su viabilidad en aerosoles de partículas de menos de 5 micras. Tampoco hay evidencia sólida, hasta la fecha, de la transmisión a través de heces de personas infectadas, por secreciones sexuales o mediante la lactancia materna. La transmisión vertical del SARS-CoV-2 durante el parto de la madre al hijo sería, en principio, poco probable, dado que no es posible encontrar el virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna, aunque recientemente se han observado algunos casos, por lo que en este momento se considera que sería posible.

Una vez contraída la infección, la mediana del **período de incubación** se ha estimado **entre 5 y 6 días**, con un rango de 1 a 14, desarrollándose el 97,5% de los casos sintomáticos en los 11,5 días tras la exposición (Lauer *et al.*, 2020); puntualmente, se han hallado casos de hasta 27 días de incubación. En base a los hallazgos de estudios de contactos, actualmente se considera que la transmisión del virus desde una persona infectada comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas (lo que dificulta en gran medida la vigilancia epidemiológica) y puede prolongarse hasta 10 días después, aunque el periodo infectivo varía en función de la gravedad y la persistencia del cuadro clínico, en relación también con la carga viral (**Figura 2**). No ha sido completamente esclarecido aún el papel que los casos asintomáticos tienen en la

5 Estudios de laboratorio han descrito que la permanencia de SARS-CoV-2 viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable y plástico ronda las 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente, a 21-23ºC y con 40% de humedad relativa. Asimismo, a 22ºC y 60% de humedad, el virus permanecía durante 3 h en una superficie de papel (por ejemplo, pañuelos de papel), mientras que puede persistir hasta 1-2 días sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas. Se desconoce la persistencia del virus infectivo en condiciones ambientales fuera de laboratorio.

transmisión de la enfermedad, y se asume que la mayor parte de los contagios se deben a casos pre-sintomáticos y sintomáticos.

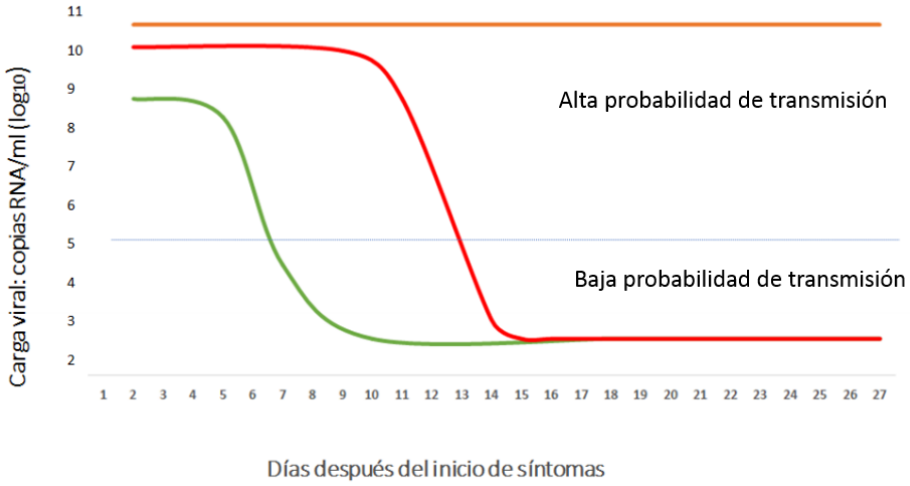


Figura 2. Dinámica de la reducción de la carga viral en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja); tomada de (Ministerio de Sanidad, 2020). La capacidad de transmisión es progresivamente decreciente con el paso del tiempo.

Tampoco se tiene certeza aún de si el SARS-CoV-2 tendrá un patrón estacional similar al de otros virus respiratorios, como la gripe o los coronavirus causantes de los catarros comunes; ciertos indicios en estudios realizados al respecto apuntan a que la transmisión puede ser menor en verano, aunque todo ello puede verse condicionado por el nivel de cumplimiento del distanciamiento social y otras medidas preventivas.

En general, se puede afirmar que en ambientes cerrados y con estrecho contacto interpersonal la transmisión es mayor: por ejemplo, en convivientes familiares, eventos sociales y centros sociosanitarios residenciales. Además, hay que tener en cuenta que no todos los casos iniciales dan lugar al mismo número de contactos, con estudios que han reportado un rango amplio desde 2 hasta 649 contagios a partir de un único infectado; tales observaciones confirman que, como en otras infecciones, para la COVID-19 existen los llamados súperdiseminadores o súper-contagiadores, con una altísima capacidad de transmisión del virus a otras personas. Las estimaciones más precisas –realizadas en los primeros meses de la epidemia en China y posteriormente en Italia– sobre el R_0 o número básico de reproducción (promedio de casos secundarios producidos a partir un caso) lo sitúan en un rango desde 1,5 a 6,5. En España se ha observado que tanto ese R_0 como el Re o número de reproducción efectivo (estimación del número promedio de contagios diarios a partir de los casos existentes) han ido reduciéndose notablemente a partir de la introducción de las medidas de distanciamiento social a mediados de marzo.

En todo caso, se puede considerar que la **expansión** de la infección por el SARS-CoV-2 ha sido **muy rápida** desde que surgiera el brote en Wuhan, tardando solo 1 mes en convertirse en epidemia (frente a 3 o 4 meses que tardó el del SARS-CoV) y poco más de 3 meses en ser declarado pandemia por las autoridades sanitarias internacionales.

Esto se ilustra con el incremento exponencial de los casos confirmados al que se ha asistido desde la aparición del brote, inicialmente en China y, después, en su propagación por el resto de continentes, siendo el de España uno de los ejemplos más claros en Europa. No obstante, cualquier referencia en este documento a **cifras de incidencia** de la infección por el SARS-CoV-2 quedaría desactualizada en el momento de su publicación, y tampoco sería reflejo del elevado número de contagios diarios que se confirmaban en nuestro país en las peores semanas de la crisis sanitaria durante los meses de marzo, abril y mayo. Para acceder a una información oficial, completa y pormenorizada sobre el número de diagnósticos confirmados, de pacientes en estado grave y de muertes por COVID-19 en España y en las distintas regiones geográficas a nivel mundial, se recomienda consultar:

- El espacio específico en la web del **Ministerio de Sanidad**:

  https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/situacionActual.htm

- Los **informes de situación** que publica a diario la **Organización Mundial de la Salud**:

  https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/

Con respecto al perfil demográfico de los pacientes, la gran mayoría de infectados diagnosticados han sido hombres y mujeres de más de 45 años. Hay consenso sobre la idea de que el impacto y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 en niños es claramente menor al que se observa en adultos (una explicación posible sería la menor madurez y funcionalidad de la ACE-2 en esa población); de hecho, en España los casos diagnosticados en niños menores de 14 años solo representan aproximadamente el 0,5% del total. En el Informe del Centro Nacional de Epidemiología de 29 de mayo de 2020, con 250.273 casos notificados en España hasta el 10 de mayo, la mediana de edad fue de 60 años (rango intercuartílico 46-79) y el 57% eran mujeres. Parece que las características de los infectados en los primeros rebrotes notificados durante el mes de julio están cambiando ligeramente, afectando a pacientes más jóvenes.

Sin embargo, se ha generado cierta polémica sobre la coincidencia entre el número de casos confirmados por PCR notificados por las autoridades sanitarias y el número de infecciones reales, ante las posibles limitaciones de las capacidades diagnósticas y asistenciales del Sistema Nacional de Salud, sobrecargado en los peores momentos de la epidemia en España. Para contrarrestar esas deficiencias (muchas personas que sufrieron clínica compatible con COVID-19 no fueron evaluados vía PCR) y conocer de forma más detallada la verdadera difusión del virus, el Ministerio de Sanidad desarrolló el amplio **Estudio Nacional de Seroprevalencia** ENE-COVID (Pollán *et al.*, 2020), con muestras de más de 61.000 ciudadanos, que concluyó que **el 5,2% de la población española** (casi 2,5 millones de personas) **ha sufrido la infección por el virus y presenta anticuerpos** (IgG), descartándose a corto plazo la posibilidad de inmunidad de grupo; al menos un tercio de las infecciones detectadas por serología fueron asintomáticas.

De los resultados del citado estudio destaca la prevalencia más elevada de anticuerpos en personal sanitario[6] (10%), en trabajadores en residencias y centros sociosanitarios (7,7%), o en personas que habían convivido con un paciente confirmado (31%) o con personas con síntomas compatibles con la enfermedad (15%). Se encontraron igualmente variaciones según criterios geográficos: desde la máxima prevalencia en la provincia de Soria (14,4%) hasta la mínima en Huelva (1,2%), pasando por un 11,7% en Madrid o un 7,3% en Barcelona.

De todos modos, estos datos no pueden tomarse como definitivos sobre la prevalencia de la infección, puesto que, aunque se conoce que el SARS-CoV-2 activa el sistema inmunitario induciendo la generación de altos títulos de anticuerpos neutralizantes (los que tienen mayor potencia neutralizante son aquellos que se dirigen a la zona de la proteína S de unión a las células humanas) en la mayor parte de los casos, aún no está clara la duración de la inmunidad, que algunos autores sugieren que podría empezar a reducirse a partir de los 2-3 meses (Long *et al*., 2020). De hecho, en el estudio de seroprevalencia en España se observó que el 14% de los contagiados había perdido la positividad para los anticuerpos en 2 meses, siendo más frecuente esa seronegativización en personas que no habían tenido ningún síntoma y menor en quienes habían sido positivos en una PCR.

El significado epidemiológico de estos hallazgos respecto a la pérdida de inmunidad protectora con el tiempo es aún incierto, ya que también se ha demostrado que el virus produce una respuesta celular potente (de linfocitos CD4+ y CD8+) implicada en la inmunoprotección del paciente: la ausencia de detección de anticuerpos mediante técnicas serológicas no implica la ausencia de reacción inmunitaria protectora que pueda ser capaz de prevenir eficazmente de futuras infecciones. El riesgo de reinfección y recurrencias en pacientes que han superado una infección inicial es otro de los aspectos aún por elucidar.

Por otra parte, en la definición de la tasa de **letalidad** por COVID-19 se encuentra una problemática similar a la comentada para la incidencia: se calcula a partir de los fallecimientos producidos entre los casos confirmados, viéndose influenciada no solo por la capacidad del sistema de detectar y cuantificar las muertes por causa directa de la enfermedad (numerador), sino por la capacidad de confirmar y detectar todos los casos de enfermedad (denominador), incluyendo los asintomáticos. Por ello, durante el periodo de mayor presión del curso de una epidemia, en que solo pueden detectarse los casos más graves, la letalidad se estima en base a los casos hospitalizados, siendo muy superior a la letalidad real.

En España, la letalidad se ha calculado sobre los casos confirmados notificados de forma diaria por las Comunidades Autónomas a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y, posteriormente, con los datos de casos totales por de la encuesta de seroprevalencia poblacional. Cabe destacar que **la mayor proporción de muertes** se ha dado entre **personas de edad avanzada (>60-70 años)** o con otras enfermedades previas (entre otras,

[6] En todos los países, los datos epidemiológicos apuntan a una alta tasa de contagios entre el personal sanitario. Por ejemplo, en España, con cifras de contagios hasta fecha de 10 de mayo, se describía que un 24,1% (casi 41.000) del total de casos de infección confirmada correspondían a profesionales sanitarios, siendo esa población mayoritariamente femenina (76%), con una mediana de edad de 46 años.

tumores, insuficiencia hepática crónica, miocarditis o disfunción renal). Por ejemplo, con datos de 1 de mayo para casos notificados (239.095) y fallecimientos notificados (19.155), la tasa de letalidad observada era del 8% (19% entre mayores de 70 años, 0,45% entre 50-69 años y ≤ 0,31% por debajo de 49 años); si se compara frente al número de casos estimados según seroprevalencia (2.395.198), la tasa de **letalidad estimada** se reducía hasta el **0,8%** (4,1% entre mayores de 70 años, 0,04% entre 50-69 años y ≤ 0,003% por debajo de 49 años).

Con fines meramente ilustrativos de la **magnitud y el impacto de la pandemia**, se pueden resaltar las cifras recogidas en la página web del Ministerio de Sanidad a fecha de 20 de julio de 2020: 264.836 casos confirmados en España (de los cuales, 126.025 han precisado hospitalización, 11.730 han requerido ingreso en UCI, y 28.422 han fallecido), 2.904.037 casos confirmados en Europa y 14.043.176 casos confirmados en todo el mundo. La tasa de letalidad observada en nuestro país se sitúa en el 10,7%, rondando el 1,2% la tasa de letalidad estimada según seroprevalencia. Sin embargo, también se debe subrayar la controversia surgida en torno a las cifras de mortalidad por COVID-19, que deben considerarse con prudencia: el Informe MoMo (vigilancia de los excesos de mortalidad por todas las causas) del Instituto de Salud Carlos III, a 19 de julio de 2020, refleja un exceso de un 57,6% mortalidad –frente a la estimada– en el conjunto de la población española, que se traduce en 44.118 muertes más de la previstas para este periodo (desde el inicio del año), lo que indica que el número de muertes por COVID-19 puede ser superior a las notificadas por las autoridades sanitarias.

ASPECTOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES

Además de las vías respiratorias superiores, el coronavirus SARS-CoV-2 puede infectar el tracto respiratorio inferior. Los signos y síntomas más frecuentes de la COVID-19 incluyen:

- **Fiebre** o historia reciente de fiebre (su tasa de incidencia oscila en los distintos estudios entre el 47% y el 90% de los pacientes);
- **tos** seca o productiva (25-68%);
- **disnea** - dificultad para respirar o sensación de falta de aire (19-31%);
- astenia (6-38%);
- dolor de garganta (14-24%);
- cefalea (14%)
- mialgias o artralgias (5-15%);
- escalofríos (11-27%);
- otras manifestaciones minoritarias: náuseas o vómitos (5-6%), diarrea (4-14%) o congestión nasal o conjuntival (5%).

En los casos más severos, la infección puede causar bronquitis o **neumonía** (bien neumonía viral directa o neumonía bacteriana secundaria), hipoxia, síndrome respiratorio agudo severo, fallo o insuficiencia renal e incluso la muerte. Según las principales series de casos descritas a nivel nacional e internacional, los síntomas más frecuentes (> 40%) en el momento del ingreso hospitalario suelen ser: fiebre, astenia y tos. La aparición de infiltrados alveolares bilaterales en radiografía de tórax es también un singo muy común al ingreso (52-64%).

Numerosos estudios han descrito otras manifestaciones relacionadas con distintos sistemas diferentes al respiratorio:

- Neurológicos: mareo (6-17%), alteración del nivel de conciencia (7-20%) y, en menor proporción (<3%), accidente cerebrovascular, ataxia, epilepsia y neuralgia. Un reciente estudio llevado a cabo por la Sociedad Española de Neurología en base al registro español de casos ALBACOVID (Romero-Sánchez *et al.*, 2020) pone de manifiesto que un 57% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el mes de marzo (N= 841) desarrollaron algún síntoma neurológico, los cuales supusieron la causa principal de muerte en el 4% de los fallecidos por coronavirus. Entre ellos, se destaca que casi un 20% de los pacientes hospitalizados sufrió algún trastorno de la conciencia, con mayor incidencia en pacientes de mayor edad y en formas más severas de la enfermedad.
- Cardiológicos (Zheng *et al.*, 2020): la COVID-19 puede presentarse con síntomas relacionados con el fallo cardiaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios. La alta incidencia de los síntomas cardiovasculares por daño agudo de células miocárdicas puede estar probablemente relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica, el efecto de la desregulación de ACE-2 y la propia disfunción pulmonar e hipoxia.
- Oftalmológicos: puede cursar (≈10%) con ojo seco, visión borrosa o sensación de cuerpo extraño.
- Otorrinolaringológicos: además de dolor facial y obstrucción nasal, se ha descrito una frecuencia variable según el estudio

(5-65%) de **disfunción olfatoria** (hipoosmia/anosmia) y **del gusto** (hipogeusia/disgeusia), siendo en muchos casos los primeros síntomas en aparecer (Lechien *et al.*, 2020); en el estudio de seroprevalencia de España, la prevalencia media de las personas que habían tenido anosmia fue del 43%.

- Dermatológicos: se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (sobre todo, en el tronco), erupciones urticarianas vesículosas similares a varicela o púrpura; también pequeñas lesiones tipo sabañones en dedos de manos y pies en niños y adolescentes sin otros síntomas.

- Hematológicos: se han notificado **fenómenos trombóticos** tales como infarto cerebral, isquemia cardiaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda y hemorragias. Se ha descrito que tener antecedentes de ictus aumenta en 3 veces el riesgo de fallecer por COVID-19, siendo los ictus asociados a la COVID-19 más graves (conllevan mayor discapacidad y mayor mortalidad).

Grosso modo, el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad es leve y de 3-6 semanas cuando es grave o crítica. En estos últimos, el tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de **complicaciones** como la **hipoxemia** o el **síndrome de distrés respiratorio agudo** (SDRA) es de 7-8 días, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento. Una significativa proporción de pacientes refieren síntomas prolongados y recurrentes, durante meses (con periodos libres de síntomas), aunque de momento no hay cohortes de casos que describan claramente la evolución de la enfermedad.

Cabe destacar que la proporción de infectados por SARS-CoV-2 que desarrollan las manifestaciones propias de la COVID-19 es ampliamente variable entre países y en función de la capacidad diagnóstica y de vigilancia en distintos momentos de la epidemia. Es difícil conocer exactamente la tasa de **infectados asintomáticos**, habiéndose reportado valores del 1,2% en una serie de casos en China (N > 72.000) al inicio de la epidemia, del 18% en un barco puesto en cuarentena en Japón o hasta del 33% en el estudio de seroprevalencia desarrollado en España, si bien los métodos diagnósticos difieren. Otros estudios muestran que los casos asintomáticos son más frecuentes en niños. Todos ellos coinciden en que los infectados asintomáticos pueden presentar una alta proporción de alteraciones radiológicas pulmonares (opacidades multifocales hasta en un 70% de los casos) pero los marcadores de inflamación están al mismo nivel que las personas sanas, descartando que generen respuesta inflamatoria detectable.

En cuanto a los **pacientes sintomáticos** (de proporción también variable), según patrón general observado en diversos países, aproximadamente el 80% de los casos detectados se presentan con una sintomatología leve-moderada, un 15% precisa ingreso hospitalario y un 5% requiere ingreso en la UCI. El hecho de que en el momento actual se observe un curso aparentemente más benigno de la enfermedad, con un mayor porcentaje de personas asintomáticas y de curso leve, puede relacionarse con que en el pico de la epidemia estas personas no eran detectadas. De acuerdo con los datos disponibles para los brotes surgidos en España entre finales de junio y principios de julio de 2020, aproximadamente el 85% eran asintomáticos y un 15% presentaron síntomas, precisaron estancia hospitalaria el 8,5% y solo un 1% fueron ingresados en UCI.

Sin embargo, no parece existir una relación directa entre los nuevos casos diagnosticados y el pronóstico (enfermedad grave o crítica), sino que podría estar más relacionada con el tipo de transmisión de la enfermedad que esté teniendo lugar: cuando la transmisión se limita a brotes y agrupaciones de casos controlables y en población mayoritariamente joven y sana, es probable que el curso clínico sea más benigno. Esto dependerá de que la población vulnerable esté más protegida, incluyendo centros sanitarios o socio-sanitarios de mayores, en los que se han observado altas tasas de contagios secundarios y de mortalidad.

En líneas generales, la **gravedad** de la enfermedad depende de diversos **factores de riesgo**, entre ellos, los relacionados con la propia persona infectada: personas mayores o pacientes con patologías crónicas previas, como enfermedad cardiovascular, EPOC o diabetes mellitus, tienen un mayor riesgo de desarrollar formas severas de COVID-19. Además, estudios observacionales han apuntado que el cáncer o las enfermedades neurológicas tienen una mayor prevalencia entre fallecidos por esta infección, indicativo de un peor pronóstico al diagnóstico. Otras comorbilidades, como hipertensión arterial, enfermedades hepáticas o renales crónicas, la inmunodepresión[7] (por ejemplo, corticoterapia crónica o infección por VIH), el embarazo, la obesidad o el hábito tabáquico también se han propuesto como factores determinantes de la mala evolución de la enfermedad, si bien la evidencia de la asociación no es por ahora concluyente. Para una mayor información sobre la evidencia disponible respecto a los factores de riesgo de gravedad de COVID-19, se recomienda consultar el informe técnico del Ministerio de Sanidad.

Sí se dispone de mayores certezas respecto a los **marcadores bioquímicos** que permiten predecir el deterioro de los pacientes de COVID-19 y el riesgo de gravedad/mortalidad. Entre ellos, destaca el síndrome hiperinflamatorio (tormenta de citoquinas), que se asocia a una elevación progresiva de los niveles de neutrófilos, indicadores de inflamación (como ferritina) y de daño miocárdico (como creatinina fosfoquinasa miocárdica) en sangre. Asimismo, la activación excesiva de la coagulación, evidenciada por un aumento de los niveles de dímero D (producto de la degradación de la fibrina), un mayor tiempo de protrombina y trombocitopenia, se asocia a fenómenos trombóticos, daño tisular y peor pronóstico de las personas con sepsis. De hecho, entre las complicaciones de la COVID-19 se han descrito casos de tromboembolismo pulmonar y accidente cerebrovascular incluso en pacientes de < 50 años sin factores de riesgo. En este sentido, diversos estudios han demostrado que la anticoagulación profiláctica o terapéutica (con heparinas de bajo peso molecular u otros fármacos) es capaz de reducir notablemente la tasa mortalidad en pacientes graves-críticos hasta más de 20 puntos porcentuales (Paranipe *et al*., 2020).

El factor que se asocia a una mayor gravedad y mortalidad por COVID-19 es indudablemente la mayor **edad** (Zhou *et al*., 2020), si bien no se puede establecer un umbral a partir del cual el riesgo está aumentado, ya que hay

[7] Algunos autores barajan la posibilidad de que la inmunosupresión pueda actuar como "protectora", en cierto grado, de la hiperrespuesta inmunitaria con liberación de citoquinas, determinante de la severidad. Si bien los pacientes trasplantados pueden ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, el efecto antiinflamatorio de la inmunosupresión farmacológica puede disminuir la expresión clínica de la enfermedad. De hecho, ciclosporina y tacrolimus, los fármacos más usados en estos pacientes, reducen la producción de IL-2 e IL-17.

otros factores que pueden contribuir a aumentar este riesgo; por ejemplo, la presencia de comorbilidades y la vida en residencias cerradas (**Figura 3**). En todas las series de casos descritas, los niños desarrollan un curso clínico mucho más leve o asintomático, incluso en presencia de una alta carga viral; este hecho podría llevar a una infraestimación del número de casos pediátricos, porque algunos no cumplirían las definiciones de caso para la realización de pruebas diagnósticas. Conviene citar, no obstante, que numerosos países de Europa y EE.UU. han notificado casos pediátricos graves con un síndrome inflamatorio sistémico, con características del síndrome de Kawasaki y el shock tóxico, sin que por ahora se haya establecido una relación causa-efecto definitiva.

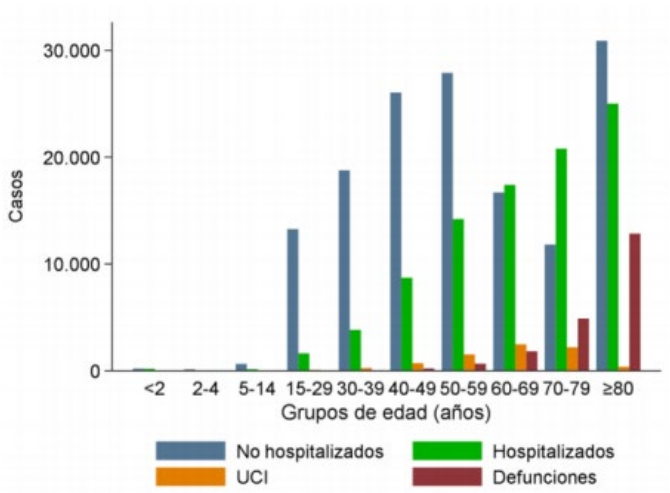


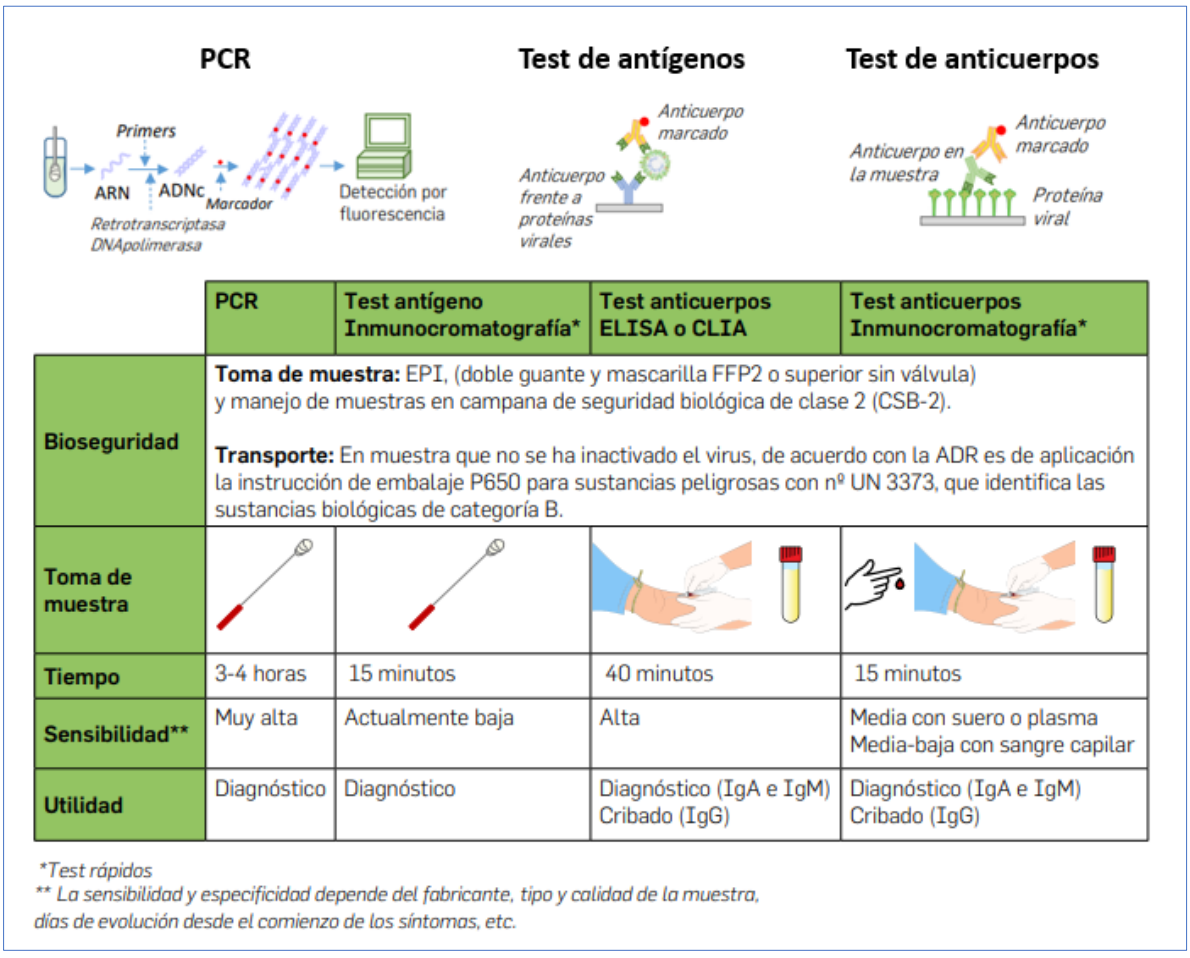
Figura 3. Distribución del número de casos de COVID-19 por grupos de edad y situación clínica en España, según casos (N= 250.273) recogidos en Informe del Centro Nacional de Epidemiología de 29 de mayo de 2020. Tomada de (Ministerio de Sanidad, 2020).

Por otra parte, aún se desconoce si la COVID-19 dejará **secuelas** en los supervivientes. Cabe recordar que, en un seguimiento durante 15 años de personas recuperadas del brote de SARS, un 4,6% mostraban signos de fibrosis pulmonar (Zhang *et al.*, 2020); dicha fibrosis puede desarrollarse tras un proceso inflamatorio pulmonar y es común tras un SDRA o asociada a procesos fibroproliferativos relacionados con la edad o con enfermedades autoinmunes. Asimismo, un estudio de 12 años de seguimiento de 25 casos recuperados de la infección por SARS-CoV (Wu *et al.*, 2017) demostró que el 68% desarrolló alteraciones en el metabolismo de los lípidos, el 44% alteraciones el sistema cardiovascular y un 60% alteraciones del metabolismo de la glucosa. Por analogía entre los virus causantes, las secuelas cardiovasculares y respiratorias podrían tener un impacto importante en pacientes que han superado la COVID-19, pero esto aún debe confirmarse en estudios a largo plazo.

DIAGNÓSTICO

En líneas generales, son 3 las técnicas principales que se han venido usando para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, cuyo fundamento, requerimientos y características se ilustran, de modo resumido, en la **Figura 4.**

- **PCR** (Reacción en cadena de la polimerasa): es la técnica de referencia. Es una técnica de biología molecular que detecta el ARN viral desde antes (3-4 días) de que aparezcan los síntomas, alcanzando un pico entre el 5º y el 7º día tras el inicio de los síntomas y negativizándose habitualmente entre los 15-30 días, dependiendo de la carga viral y la gravedad de los pacientes. La positividad de la PCR informa de una infección actual. Se consideran muestras biológicas adecuadas para el diagnóstico aquellas procedentes del tracto respiratorio superior (exudado nasofaríngeo u orofaríngeo) o del tracto respiratorio inferior (esputo o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave).
- **Test de detección de antígenos**: son pruebas basadas en métodos de inmunocromatografía que permiten detectar la presencia de proteínas virales, principalmente la proteína S.
- **Test de detección de anticuerpos** (Ig A, IgM e IgG): la IgA es el primer anticuerpo en aparecer, a los 4-5 días del inicio de la infección; la IgM aparece a los 6-7 días del inicio de la misma y se detecta con mayor



	PCR	Test antígeno Inmunocromatografía*	Test anticuerpos ELISA o CLIA	Test anticuerpos Inmunocromatografía*
Bioseguridad	**Toma de muestra:** EPI, (doble guante y mascarilla FFP2 o superior sin válvula) y manejo de muestras en campana de seguridad biológica de clase 2 (CSB-2). **Transporte:** En muestra que no se ha inactivado el virus, de acuerdo con la ADR es de aplicación la instrucción de embalaje P650 para sustancias peligrosas con nº UN 3373, que identifica las sustancias biológicas de categoría B.			
Toma de muestra				
Tiempo	3-4 horas	15 minutos	40 minutos	15 minutos
Sensibilidad**	Muy alta	Actualmente baja	Alta	Media con suero o plasma Media-baja con sangre capilar
Utilidad	Diagnóstico	Diagnóstico	Diagnóstico (IgA e IgM) Cribado (IgG)	Diagnóstico (IgA e IgM) Cribado (IgG)

**Test rápidos*
*** La sensibilidad y especificidad depende del fabricante, tipo y calidad de la muestra, días de evolución desde el comienzo de los síntomas, etc.*

"**Figura 4.** Fundamento y características de los test diagnósticos usados frente al SARS-CoV-2."

positividad a los 15 días, negativizándose alrededor del día 20 desde el inicio de los síntomas; y la IgG es el último tipo de anticuerpo en aparecer, aproximadamente a los 11-15 días del inicio de la infección, y confiere probable inmunidad de una duración aún no completamente definida. La detección de anticuerpos en muestras serológicas puede realizarse a través de técnicas de inmunocromatografía (test rápidos), ELISA o CLIA (quimioluminiscencia).

Por otro lado, la interpretación de los resultados de dichas pruebas se sintetiza en la **Tabla 1.**

En un bajo porcentaje de casos se observa el fenómeno de la positividad de la prueba de PCR tras la negativización, tanto en personas dadas de alta clínica como hospitalizadas, lo que no se ha relacionado con un empeoramiento clínico ni con el contagio de otras personas en contacto. La interpretación de este fenómeno puede ser la propia sensibilidad de la prueba PCR, especialmente cuando la carga viral es baja y cuando la eliminación de ARN viral se encuentra en el umbral de detección de la prueba. Para una mayor información sobre las técnicas y supuestos diagnósticos, se recomienda consultar el informe "Diagnóstico por el laboratorio del virus SARS-CoV-2, agente de la infección COVID-19", publicado en Portalfarma.com.

PCR	IgM	IgG	Significado clínico
–	–	–	Negativo
+	–	–	Período de ventana (incubación)
+	+	–	Fase inicial de la infección
+	+	+	Infección activa
+	–	+	Fase final de la infección o infección recurrente
–	+	–	Fase inicial. Falso negativo. Requiere PCR de confirmación
–	+	+	Fase de recuperación o falso negativo. Requiere PCR de confirmación
–	–	+	Infección superada. Probable inmunidad, duración incierta

Tabla 1. Interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas más usadas frente a COVID-19 (PCR y test de anticuerpos).

TRATAMIENTO

Desde el inicio de la pandemia se han venido estudiando en numerosos ensayos clínicos a nivel nacional e internacional (muchos de ellos aún en marcha[8]) diversas opciones experimentales de tratamiento para la COVID-19 pero, como aún ocurre en otras muchas infecciones causadas por virus, no se ha dispuesto de ningún tratamiento específico. A pesar de que se han iniciado desarrollos de nuevas moléculas y estrategias frente al SARS-CoV-2, la práctica totalidad de fármacos evaluados en fases clínicas y empleados en protocolos hospitalarios (incluyendo los programas de acceso especial a medicamentos) ya existían: se ha recurrido, pues, al **reposicionamiento terapéutico** de fármacos diseñados y/o aprobados frente a otras patologías.

Conviene destacar, no obstante, que muchos de las manifestaciones de la patología pueden ser y han sido manejadas clínicamente, por lo que el tratamiento debe individualizarse en base al estado del paciente y debe asegurar el soporte vital en caso de complicaciones. Además del aislamiento del paciente, entre los **tratamientos de soporte** se suele asegurar una correcta hidratación, se administran antitérmicos para el tratamiento de la fiebre (paracetamol, preferentemente), antibióticos ante sospecha de infecciones bacterianas secundarias, analgésicos para controlar posibles dolores y, en casos graves-críticos con disnea, hipoxia o SDRA, se recurre a la administración de oxígeno o a la ventilación mecánica.

Con respecto a los tratamientos específicos, por la falta de evidencias sólidas a mediados de julio de 2020, la OMS no recomienda el uso –excepto en el contexto de un ensayo clínico– de ninguno de los siguientes: cloroquina e hidroxicloroquina (con o sin azitromicina); antivirales como lopinavir/ritonavir, umifenovir o favipiravir; inmunomoduladores como tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-6) o interferón β-1a; o de plasma convaleciente. Remdesivir, como veremos más adelante, debe ser considerado aparte. Tampoco hay datos suficientes para la recomendación de uso rutinario de agentes trombolíticos o aumento de dosis de anticoagulantes para la prevención de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados o recuperados de COVID-19.

Aunque la mayor parte de la evidencia disponible deriva todavía de estudios observacionales y han ido surgiendo datos contradictorios, la espectacularmente profusa investigación biomédica desarrollada en todo el mundo durante estos meses ha proporcionado resultados que son ya sólidos para algunos de los citados fármacos, procedentes de ensayos clínicos amplios y bien diseñados. En todo caso, la evidencia que surja de todos los ensayos controlados ahora en marcha ayudará a comprender y esclarecer las posibilidades terapéuticas de las diferentes opciones en estudio. Se resumen a continuación las principales certezas a fecha de la versión de este informe.

[8]Pueden consultarse en: https://reec.aemps.es/reec/public/web.html, https://clinicaltrials.gov/ y en https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19.

> Cloroquina e hidroxicloroquina

Estos fármacos antimaláricos y antiinflamatorios han sido probablemente los más empleados a nivel internacional y los que más atención han recibido durante las etapas de mayor incidencia de la pandemia. Su uso se apoyó en que estudios in vitro sugirieron que podrían inhibir la infección por SARS-CoV-2 a concentraciones bajas, en el rango micromolar, actuando bien mediante el aumento del pH endosomal (requerido para la fusión del virus con la célula) o interfiriendo con la glicosilación del receptor celular del virus (ACE-2). Pero quizá su trampolín a un uso amplio fue el controvertido estudio de Marsella del profesor Raoult, publicado en un momento de gran necesidad de buenas noticias.

Este pequeño estudio aleatorizado y abierto incluyó un total de 36 pacientes (mediana de edad de 51,2 años) hospitalizados con diagnóstico microbiológico de COVID-19: 6 asintomáticos, 22 con infección del tracto respiratorio superior y 8 con infección del tracto inferior; 26 de ellos recibieron 600 mg/día de hidroxicloroquina, añadiendo en algunos casos azitromicina para prevenir neumonías bacterianas secundarias. Tras el análisis de la carga viral de 20 pacientes a los 6 días, y comparando con pacientes controles que no recibieron hidroxicloroquina, los autores concluyeron que los tratados con el fármaco presentaban una carga viral significativamente más baja (70% de pacientes con cura virológica vs. 12,5% en los controles; p< 0,001) y una duración promedio hasta el aclaramiento viral menor que la reportada para pacientes no tratados. En aquellos pacientes en que se añadió la azitromicina, la eficacia del tratamiento para la erradicación del virus fue mayor (100% de cura virológica vs. 57,1% en pacientes tratados solo con hidroxicloroquina).

Más tarde se publicaron diversos resultados clínicos favorables y desfavorables para cloroquina e hidroxicloroquina, e incluso se aludió al posible riesgo de arritmias graves por prolongación del intervalo QT en su combinación con azitromicina. En cualquier caso, su posible beneficio clínico, al menos en pacientes hospitalizados, ha sido descartado tras la divulgación de los resultados del estudio RECOVERY[9] (por sus siglas en inglés *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*): un amplio ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado, que ha incluido a más de 11.500 pacientes ingresados con COVID-19 en más de 175 hospitales de Reino Unido. Un total de 1.542 pacientes fueron aleatorizados y tratados en el brazo de hidroxicloquina y sus datos fueron comparados con los de 3.132 pacientes que recibieron el tratamiento de soporte estándar (grupo control). No se hallaron diferencias significativas en la variable primaria de mortalidad a los 28 días, que fue del 25,7% con el fármaco frente al 23,5% en el grupo control (HR= 1,11; $IC_{95\%}$ 0,98-1,26; p= 0,10); tampoco se observaron beneficios en términos de duración de la estancia hospitalaria u otras variables.

A pesar de que los autores advertían de que los resultados completos estarán disponibles pronto (y es conveniente esperar a su publicación en revistas científicas tras revisión por pares), detuvieron la inclusión de pacientes en el brazo de tratamiento con hidroxicloroquina. De igual modo, a mediados de junio de 2020 la

[9] **Universidad de Oxford**. Comunicado de prensa: Statement from the Chief Investigators of RECOVERY Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. Disponible en: https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf.

OMS también anunció la interrupción del tratamiento con hidroxicloroquina en su ensayo SOLIDARITY, y la FDA estadounidense revocó la autorización de emergencia que había concedido en mayo para el uso de la hidroxicloroquina y la cloroquina.

> Lopinavir/ritonavir

La asociación de estos dos inhibidores de la proteasa del VIH fue uno de los tratamientos recomendados desde el inicio de la epidemia de COVID-19 por las autoridades sanitarias chinas en los protocolos para el manejo de pacientes. Sin embargo, varios estudios clínicos pequeños empezaron a sembrar dudas sobre su eficacia (Cao ***et al.***, 2020), hasta que los resultados preliminares del estudio RECOVERY[10] también han permitido **descartar definitivamente cualquier eficacia de la combinación de lopinavir y ritonavir en pacientes graves.**

De nuevo, un amplio número de pacientes en el brazo experimental fueron aleatorizados a recibir la combinación de antirretrovirales (N= 1.596; 4% requerían ventilación mecánica y 70% solo aporte de oxígeno), y sus resultados clínicos fueron comparados con los controles asignados al tratamiento estándar (N= 3.376). No se observó ninguna diferencia reseñable en la mortalidad a los 28 días entre ambos grupos, que fue del 22,1% en el brazo experimental y del 21,3% en el control (RR= 1,04; $IC_{95\%}$ 0,91-1,18; p= 0,58); los resultados fueron consistentes en los distintos subgrupos de pacientes analizados. Tampoco se halló ninguna mejoría en términos del riesgo de empeoramiento de la patología (progresión a ventilación mecánica) o en la duración del ingreso hospitalario. Conviene subrayar, en este caso, que el número de pacientes sujetos a ventilación mecánica estudiados fue pequeño (debido a la dificultad de administrar estos fármacos por vía oral en pacientes ventilados), de manera que no se pueden sacar conclusiones en esa subpoblación.

> Corticosteroides

Este grupo de fármacos se ha usado a nivel hospitalario por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, que puede contrarrestar la respuesta hiperinflamatoria en el tejido pulmonar en pacientes graves. A finales de mayo se publicaba un estudio observacional multicéntrico (Fadel ***et al.***, 2020) que ya sugería un beneficio al administrar de forma precoz un curso corto de metilprednisolona (0,5-1 mg/kg/día dividido en 2 dosis intravenosas durante 3 días) en pacientes con COVID-19 severa: una menor proporción de los pacientes tratados cumplía una medida compuesta de intensificación de los cuidados (paso a UCI), requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad respecto al grupo control de cuidados estándar (34,9% vs. 54,3%; p= 0,005). Se describió, además, un acortamiento notable del periodo de estancia hospitalaria en el grupo de pacientes tratados con metilprednisolona (8 días vs. 5 días; p< 0,001).

Del lado de las noticias positivas, podemos subrayar fundamentalmente los resultados divulgados para **dexametasona** (**Figura 5**),

[10] ***Universidad de Oxford.*** *Comunicado de prensa: Statement from the Chief Investigators of RECOVERY Trial on lopinavir-ritonavir, 29 June 2020. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. Disponible en:* https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf.

también del estudio RECOVERY[11]: es **el primer fármaco que ha demostrado ser capaz de reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19**. En uno de los brazos del estudio, hasta 2.104 pacientes fueron tratados con dexametasona a dosis bajas (6 mg una vez al día por vía oral o intravenosa) durante 10 días, y sus datos fueron comparados con los de 4.321 pacientes que recibieron los cuidados de mantenimiento estándar. Los resultados demuestran que dexametasona redujo en aproximadamente un tercio la mortalidad a 28 días entre los pacientes que necesitaban ventilación mecánica (RR= 0,65; $IC_{95\%}$ 0,48-0,88; p= 0,0003) y en un quinto entre los pacientes que recibían oxígeno (RR= 0,80; $IC_{95\%}$ 0,67-0,96; p= 0,0021); se estima, por tanto, que la administración de dexametasona podría evitar la muerte de 1 de cada 8 pacientes con ventilación mecánica y de 1 de cada 25 pacientes que requieren oxígeno. Es importante subrayar que no se identificó, sin embargo, ningún beneficio significativo entre aquellos pacientes que no necesitaban asistencia respiratoria (RR= 1,22; $IC_{95\%}$ 0,86-1,75; p= 0,14).

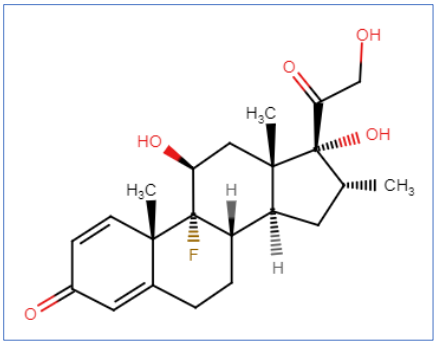


Figura 5. Estructura química de la dexametasona. Es un glucocorticoide de uso común desde la década de 1960 para tratar una amplia gama de afecciones con componente inflamatorio y autoinmune (por ejemplo, artritis reumatoide, asma o procesos alérgicos o neoplásicos, entre otros), por sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas. Está disponible en España en numerosas presentaciones de medicamentos para diversas vías de administración, siendo su perfil de seguridad, no desdeñable, bien conocido.

> Remdesivir

Este análogo de nucleótido (**Figura 6**) fue desarrollado inicialmente como tratamiento para la infección por el virus del ⅔bola, por su capacidad para interferir con la polimerización del ARN viral. Tras mostrar una interesante actividad *in vitro* e *in vivo* también frente a otros virus, incluyendo el coronavirus el MERS-CoV (frente al cual se mostró más eficaz que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β1b) y el SARS-CoV-2, comenzó a ser evaluado en fases clínicas en pacientes de COVID-19.

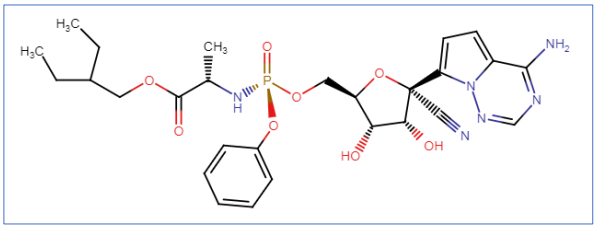


Figura 6. Estructura química de remdesivir.

[11] ***Universidad de Oxford.*** *Comunicado de prensa: Dexametasona reduce la mortalidad hasta un tercio en pacientes hospitalizados con complicaciones severas por COVID-19. 16 de junio. Disponible en:* https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-translation_190620-final.pdf.

El pasado 25 de junio la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la **autorización condicional** de comercialización de remdesivir (Veklury®), refrendada por la Comisión Europea una semana más tarde, para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (≥ 12 años y ≥ 40 kg de peso) con neumonía que requiere la administración de oxígeno, población en que se ha considerado que el balance beneficio-riesgo del fármaco es positivo. La recomendación por parte del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la EMA deriva básicamente de los resultados clínicos preliminares del ensayo pivotal multicéntrico y multinacional de fase 3 ACTT-1 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*), impulsado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de EE.UU. Dichos resultados (Beigel ***et al.***, 2020) han sido evaluados por la EMA mediante un proceso de revisión continua excepcionalmente rápido.

El citado estudio incluyó un total de 1.063 pacientes ingresados con confirmación de COVID-19, quienes fueron aleatorizados a recibir remdesivir por vía intravenosa durante 10 días (200 mg como dosis de carga, seguida de 100 mg/día los siguientes 9 días; N= 538) o bien placebo (N= 521), ambos adicionados a la terapia de soporte estándar. La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta la recuperación clínica, definida ésta como el alta hospitalaria y/o la ausencia de necesidad de aporte exógeno de oxígeno, o bien continuar hospitalizado sin requerir ya oxígeno ni otro tratamiento médico. A partir de los datos disponibles de 1.059 pacientes, los resultados de remdesivir demuestran una **eficacia significativamente superior a placebo en el acortamiento del tiempo hasta mejoría clínica**: la mediana del periodo hasta recuperación fue de 11 días ($IC_{95\%}$ 9-12) en el grupo de remdesivir frente a los 15 días ($IC_{95\%}$ 13-19) en el grupo placebo, lo que representa un tiempo hasta mejoría un 32% más rápido (p< 0,001). De manera interesante, ese efecto fue consistente en el grupo mayoritario de pacientes con enfermedad grave (un 90%), en quienes el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días con remdesivir frente a 18 días con placebo. No se observaron diferencias significativas, sin embargo, en el tiempo hasta recuperación en pacientes que ya estaban, al inicio, sometidos a ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea; ni en pacientes con enfermedad leve-moderada (en quienes el tiempo hasta recuperación en ambos grupos de tratamiento fue de 5 días). Tampoco se ha podido aún confirmar un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia estimada, con una tasa de mortalidad a los 14 días del 7,1% en pacientes tratados con remdesivir y del 11,9% para el grupo placebo (HR= 0,70; $IC_{95\%}$ 0,47-1,04; p= 0,059).

Con respecto a la seguridad, se reportaron eventos adversos graves en una menor proporción de pacientes tratados con remdesivir en comparación con placebo (21,1% vs. 27,0% con placebo), destacando, específicamente, un menor número de casos de fallo respiratorio severo (5,2% vs. 8%). La incidencia general de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los más comunes en el brazo de remdesivir fueron: anemia o hemoglobina baja (7,9% vs. 9% con placebo), insuficiencia renal aguda (7,4% vs. 7,3%), pirexia (5% vs. 3,3%), hiperglucemia (4,1% vs. 3,3%) y elevación de los niveles de transaminasas hepáticas (4,1% vs. 5,9%). Ninguna muerte fue relacionada con el tratamiento asignado. En cualquier caso, el perfil de seguridad todavía no se ha caracterizado de manera completa.

Por el carácter condicional de la autorización avalada por la EMA, se seguirán recopilando y evaluando estrecha y constantemente datos clínicos adicionales –de éste y otros ensayos clínicos en marcha (en los que se está

evaluando remdesivir tanto en monoterapia como en combinación con baricitinib)– para definir mejor el balance beneficio-riesgo de este fármaco, cuya eficacia parece ser moderada, sin suponer una cura radical. Así, la compañía que lo comercializará se ha comprometido a enviar los resultados definitivos del estudio para finales de 2020, esperándose los datos de mortalidad a 28 días previamente (hacia el mes de agosto). Conviene subrayar que, a diferencia de la dexametasona, aún no se ha probado de forma sólida que remdesivir sea capaz de reducir eficazmente la mortalidad.

A la vista de todo lo anterior, se puede deducir que los principales esfuerzos han ido dirigidos a estudiar opciones de tratamiento en pacientes graves, no pudiéndose sacar aún conclusiones sobre el uso de ninguno de ellos en pacientes leves-moderados, que representan la mayoría de los infectados por SARS-CoV-2. Conviene subrayar, por último, que muchos de los fármacos previamente citados (y otros, como ivermectina, plitidepsina, colchicina, etc.) están siendo evaluados en escenarios clínicos muy diversos, como, por ejemplo, en combinación con otros agentes, en profilaxis pre- o posexposición, en pacientes con enfermedad leve-moderada, etc. También se están estudiando terapias avanzadas, como las células madre procedentes de tejido adiposo. Es, por tanto, seguro que la evidencia disponible irá ampliando y clarificando el conocimiento científico, de manera que lo aquí reflejado no es en ningún caso definitivo y está sujeto a cambios a la vista de futuros resultados.

PREVENCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 representa un problema de Salud Pública de primera magnitud, habida cuenta del elevado impacto sanitario y en vidas humanas que ha tenido y sigue teniendo. Esto, unido a la carga psicológica en pacientes y profesionales sanitarios fundamentalmente (influenciada por las drásticas medidas necesarias para combatir la expansión del virus), y a la sobrecarga socio-económica para el Sistema Nacional de Salud y para toda la ciudadanía (por problemas económicos asociados, tales como paro, incertidumbre, etc.), revelan la elevada importancia de reincidir en la prevención del contagio de la enfermedad.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Puesto que actualmente no se dispone de tratamiento curativo ni vacunas plenamente eficaces, la mejor estrategia colectiva para hacer frente a la COVID-19 consiste en **controlar la fuente de infección** y, sobre todo, **alcanzar un diagnóstico temprano** que permita notificar los casos, aislar a los pacientes, hacer un seguimiento de sus contactos directos confirmados (con aislamiento domiciliario de los mismos, en su caso), aportar el tratamiento sintomático y de soporte oportuno y publicar la información epidemiológica de manera que se evite, en la medida de lo posible, una mayor transmisión comunitaria.

A nivel individual, se debe subrayar que el cumplimiento de unas normas adecuadas de higiene, el uso correcto de mascarilla, ventilación de interiores y la evitación de lugares donde haya acumulaciones de personas contribuirán a prevenir la infección por SARS-CoV-2. En este sentido, es importante recordar a toda la población (especialmente si se tienen manifestaciones compatibles con una infección respiratoria) y al personal sanitario las **medidas básicas** que han demostrado su capacidad **para reducir el riesgo de transmisión de la COVID-19,** entre las que se pueden destacar las siguientes:

- **Lavado de manos**: debe adoptarse la costumbre de lavarse de forma frecuente las manos, especialmente después del contacto directo con personas enfermas o su entorno, en los momentos en los que cambiemos de entorno (por ejemplo, al llegar al trabajo, a casa, tras usar el baño o el transporte público, etc.), tras tocar superficies sucias o antes de comer. Para ello, puede utilizarse agua y jabón (método de preferencia) o soluciones hidroalcohólicas[12]; éstas son especialmente útiles en aquellos lugares en los que no exista fácil acceso a un grifo con jabón, si bien en caso de que exista suciedad visible deberá realizarse en primer lugar un lavado con agua y jabón. Es fundamental que el lavado se haga durante al menos 20 segundos y con la técnica apropiada que garantice la descontaminación de la piel en toda su extensión.

[12] Los jabones de manos (salvo los desinfectantes) no matan los microorganismos, sino que actúan disminuyendo la tensión superficial permitiendo así que se desprendan de la superficie de la piel. El alcohol –preferentemente, etanol o alcohol etílico (el alcohol isopropílico también es una opción, debiendo evitarse el metanol)– en concentraciones del 70% sí que produce la muerte de microorganismos por desestabilización de sus membranas.

- **Higiene respiratoria**: al toser o estornudar, debe cubrirse la boca bien con un pañuelo desechable –y deshacerse de él inmediatamente tras su uso– o bien con la ropa (con el codo flexionado) para evitar la dispersión del virus. Además, hay que intentar evitar tocarse ojos, nariz y boca con las manos.

- **Separación física interpersonal**: se debe mantener un distanciamiento entre personas de al menos 1,5 metros (preferiblemente, 2 metros), pues es la distancia que se considera segura ante el posible desplazamiento de las gotículas de las secreciones respiratorias antes de sedimentar.

- **Uso de mascarillas**: a pesar de las controversias iniciales, diversos estudios epidemiológicos han confirmado que el uso adecuado de mascarillas (tapando correctamente nariz y boca) es una de las medidas profilácticas más eficaces. En España, actualmente está vigente el Real Decreto-ley 21/2020[13], de 9 de junio, que profundiza en las medidas instauradas por la Orden SND/422/2020, de 19 de mayo, y establece el **uso obligatorio de mascarilla, preferentemente higiénicas o quirúrgicas, en aquellas personas mayores de seis años**, **en la vía pública, en espacios al aire libre y en cualquier espacio cerrado de uso público o que se encuentre abierto al público, siempre que no sea posible mantener una distancia de seguridad interpersonal de al menos 1,5 metros**. Su uso es también recomendable en la población infantil de entre tres y cinco años, y resulta de especial interés en grupos vulnerables para COVID-19: personas mayores, personas con patologías crónicas (también sus cuidadores) y embarazadas. El uso obligatorio de mascarilla no será exigible en los siguientes supuestos: personas que presenten algún tipo de dificultad respiratoria que pueda verse agravada por la utilización de la mascarilla, personas que representen una contraindicación por motivos de salud o discapacidad, durante la práctica de deporte individual al aire libre, durante el desarrollo de actividades en las que, por su propia naturaleza, sea incompatible el uso de la mascarilla (tales como la ingesta de alimentos y bebidas), así como en circunstancias en las que exista una causa de fuerza mayor o situación de necesidad.
Por otro lado, el Ministerio de Sanidad recomienda que los pacientes diagnosticados de COVID-19, sus contactos estrechos (durante el periodo de cuarentena) y casos en investigación empleen mascarillas quirúrgicas, sean aislados del resto de personas y refuercen las medidas preventivas. Asimismo, aconseja que el personal sanitario que atienda a casos probables o confirmados de infección por SARS-CoV-2 se ponga una mascarilla FFP2, en caso de disponer de ella, o si no una mascarilla quirúrgica. Además, aquellos profesionales involucrados en procedimientos médicos que generen aerosoles (cualquier procedimiento sobre la vía aérea, como la intubación traqueal, el lavado bronco-alveolar, o la ventilación manual), deberían emplear preferentemente una mascarilla FFP3 de alta eficacia si hay disponibilidad; en su defecto, una mascarilla FFP2.

[13] Hay que tener en cuenta que varias Comunidades Autónomas han legislado de forma que el empleo de la mascarilla en espacios públicos es también obligatorio independientemente de que se pueda mantener la distancia de seguridad de 1,5 m, salvo en determinadas circunstancias (por ejemplo, utilización de las mascarillas en la playa) en función de la Comunidad y en las situaciones contempladas en el Real Decreto-ley 21/2020. Se aconseja consultar las disposiciones vigentes en cada momento con la Consejería de Sanidad de cada CC.AA.

Conviene recordar que, para que una mascarilla sea eficaz en su cometido, debe usarse siguiendo las pautas establecidas por los fabricantes, cubriendo adecuadamente boca y nariz. Igualmente, debe ir acompañado del resto de medidas de prevención generales previamente citadas, pues el uso de mascarillas, que no cubren los ojos (una posible vía de entrada del SARS-CoV-2), no representa una protección total en ningún caso; sobre todo aquellas personas exentas del uso obligatorio de mascarillas deben respetar escrupulosamente las normas de higiene respiratoria y de manos. Para una mayor información sobre el uso de mascarillas, sus tipos y otros conceptos, se recomienda consultar el Informe publicado al respecto en Portalfarma.com.

- **Descontaminación de superficies**: habiéndose descrito que el SARS-CoV-2 puede sobrevivir algunas horas sobre las superficies, cobra relevancia la limpieza y desinfección frecuente de superficies susceptibles de ser medio de transmisión del virus (por ejemplo, pantallas teléfonos móviles, teclados de ordenador, barandillas, mesas, pomos de las puertas, etc.), tanto en los domicilios como en los centros de trabajo. La Sociedad Española de Sanidad Ambiental (SESA) indica que tanto el hipoclorito de sodio (lejía doméstica) diluido en agua al 0,1-0,5% como el etanol diluido al 62-70% se muestran eficaces en la inactivación del virus y pueden ser los productos de elección en desinfección en el ámbito del hogar o los lugares de trabajo.

Todas las medidas anteriores serán útiles para prevenir también el contagio de otras enfermedades respiratorias víricas estacionales, como la gripe, y su cumplimiento es de especial interés en los centros de atención sanitaria (en especial, en las unidades de urgencias de hospitales), donde se debe incidir en la mejora de las prácticas habituales de prevención y control de infecciones. Adicionalmente, los profesionales sanitarios, ante cualquier caso sospechoso o confirmado de infección por COVID-19, deben asegurar el uso de **equipos de protección individual** (EPI) adecuado, que deberá incluir batas desechables resistentes a líquidos, guantes (cuyo uso no exime de la necesidad del lavado de manos), gafas u otra protección ocular anti-salpicaduras, y mascarillas (fundamentalmente, FFP2).

VACUNACIÓN

Tras solo 6 meses de investigación, a mediados de julio de 2020, la OMS indica que hay más de 160 vacunas experimentales en fase de desarrollo en todo el mundo y al menos 23 candidatos se están ensayando ya en humanos, lo que demuestra el progreso de la investigación biomédica –a una velocidad nunca antes vista– en una carrera por conseguir lo más rápidamente posible una vacuna eficaz y segura que se inició en China a los pocos días de identificarse el SARS-CoV-2 como el agente causal de la COVID-19.

La autorización de un medicamento profiláctico óptimo normalmente requiere de un desarrollo largo (varios años) que implica procesos como el aislamiento e identificación de las cepas virales, experimentos *in vitro*, en animales, ensayos clínicos en humanos y los correspondientes procedimientos administrativos de aprobación por agencias regulatorias. En esta ocasión, se están acelerando todas las fases, si bien es cierto que se han aplicado los conocimientos previos alcanzados en la investigación de vacunas en los pasados brotes de SARS y MERS, que ya aportaban la idea de que candidatos basados en la proteína S inducían una respuesta de anticuerpos que prevenían una infección posterior con el correspondiente virus (en modelos animales).

Aunque ninguno de aquellos candidatos alcanzó las fases 2 o 3 de la experimentación clínica, la experiencia previa ha servido de base para nuevas estrategias, que actualmente se enmarcan en 3 vías principales basadas en su mayoría en la generación de anticuerpos frente a la proteína S: i) vacunas inactivadas a base de proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión; ii) proteína S expresada *in vivo* a partir de un vector de virus recombinante, tales como adenovirus humanos (Ad3, Ad5 y Ad26) o un virus vacunal recombinante (cepa MVA), entre otros; y iii) proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (ARNm o ADN). También se están investigando los viriones vivos inactivados. Hasta ahora se han divulgado resultados de inmunogenicidad notable de diversos candidatos en modelos animales (por ejemplo, Gao *et al*., 2020), pero los resultados de ensayos clínicos son aún limitados, comentándose a continuación los más relevantes.

Los primeros resultados de un ensayo de fase 1 se han publicado durante el mes de junio de 2020 (Zhu *et al*., 2020) y hacen referencia a un prototipo recombinante, desarrollado por el Instituto de Biotecnología de Beijing y la empresa Cansino Biologics, que emplea como vector el Adenovirus tipo 5 y expresa la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 con el gen del péptido de señal del activador tisular del plasminógeno. Los autores realizaron un estudio de escalado de dosis, abierto y no aleatorizado en que administraron por vía intramuscular la vacuna a 108 voluntarios sanos adultos (18-60 años, media de 36,3 años) en tres grupos de dosis: 5×10^{10} (N= 36), 1×10^{11} (N= 36) y $1{,}5\times10^{11}$ (N= 36) partículas virales. La variable principal del estudio fue la aparición de efectos adversos y la producción de anticuerpos específicos (detectados por ELISA), midiéndose también la respuesta de anticuerpos neutralizantes y la respuesta inmune celular.

El 81% de los participantes presentó algún evento adverso en los 7 días posvacunación (tasa del 83% en los dos primeros niveles de dosis y del 75% en el de mayor dosis) y el 9% un evento adverso grado ≥ 3, siendo estos últimos principalmente fiebre de > 38,5ºC (8%), fatiga (2%), dolor articular (1%) y disnea (1%). Globalmente, todas las reacciones adversas detectadas ocurrieron en las primeras 24 h y no duraron más de 48 h, destacando, por orden de incidencia: dolor en el sitio de inyección (referido en el 54% de los todos los participantes), fiebre (46%), fatiga (44%), cefalea (39%) y mialgias (17%). Entre los 7 y los 28 días de seguimiento, solo se detectaron eventos adversos en un 0,9% de los participantes y ninguno de ellos fue grave, siendo la incidencia de eventos adversos menor en personas con títulos altos preexistentes de anticuerpos frente a adenovirus 5. No se encontraron anomalías de laboratorio clínicamente relevantes.

En términos de inmunogenicidad, se observaron respuestas de anticuerpos frente el dominio de unión del receptor en los tres grupos de dosis a partir del día 14, con un incremento de 4 veces los títulos basales en el 44%, 50% y 61% de los participantes en los grupos de dosis baja, media y alta, respectivamente, y al día 28, en el 97%, 94% y 100%. Además, hubo una respuesta de anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 en los tres grupos de dosis a partir del día 14, con un incremento de 4 veces los títulos basales en el 28%, 31% y 42%, respectivamente, y al día 28, en el 50%, 50% y 75%, respectivamente. De manera interesante, se verificó una diferencia estadísticamente significativa entre grupos de dosis para la respuesta de anticuerpos neutralizantes a los 28 días. Se encontró una alta correlación positiva

entre los títulos de anticuerpos de unión y neutralizantes y una alta proporción de participantes en todos los grupos con respuestas positivas de células T, si bien tanto la respuesta de anticuerpos como la de células T inducidas por la vacunación se vieron parcialmente disminuidas por la presencia previa de inmunidad anti-adenovirus 5.

Más tarde, se divulgaron los datos preliminares de un ensayo clínico (Jackson ***et al.***, 2020) con un segundo candidato a vacuna, en este caso desarrollado por la empresa Moderna. El estudio abierto de fase 1 (escalado de dosis), dirigido por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de EE.UU., ha evaluado la inmunogenicidad de una vacuna denominada ARNm-1273, a base de ARN que contiene la secuencia genética necesaria para producir la proteína S de la espícula del virus. ⅔sta fue administrada a 45 voluntarios sanos de entre 18 y 55 años de edad divididos en tres niveles de dosis (25 µg, 100 µg o 250 µg), quienes recibieron dos dosis el día 1 y el día 29.

Los resultados demuestran que la inmunogenicidad fue dependiente de la dosis entre los distintos niveles y que todos los pacientes seroconvirtieron a los 15 días después de una dosis única. Tras esa primera vacunación, la respuesta de anticuerpos fue mayor para la dosis más alta: el título medio de anticuerpos anti-S-2P detectados por ELISA de 40.227 GMT (***geometric mean titer***) en el grupo de 25 µg, 109.209 GMT con la dosis de 100 µg y 213.526 con la dosis de 250 µg; tras la segunda dosis (al día 57), los títulos crecieron hasta 299.751, 782.719 y 1.192.154 GMT, respectivamente. Además, este análisis intermedio incluye resultados de los niveles de anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna hasta el día 57 desde la primera inyección: se hallaron niveles de actividad neutralizante (sobre todo en pacientes tratados con las dos dosis más altas) por encima de los valores promedio observados en sueros convalecientes de personas con confirmación de COVID-19. En términos de seguridad, más de la mitad de los participantes notificaron fatiga, cefalea, escalofríos, mialgia o dolor en el lugar de la inyección. Los eventos adversos sistémicos fueron más comunes después de la segunda vacunación y en aquellos que recibieron la dosis más alta de vacuna (3 pacientes en ese grupo reportaron uno o más eventos adversos severos), pero fueron mayoritariamente autolimitados y transitorios, y en ningún caso supusieron una limitación al desarrollo del estudio. El citado estudio ha enrolado posteriormente a un mayor número de participantes, y la FDA estadounidense permitió el paso acelerado a la fase 2 con las dosis de 50 y 100 microgramos, a fin de seleccionar una dosis para los estudios pivotales, que se pretendían abordar durante el verano de 2020.

Más recientes son los resultados para la vacuna desarrollada por la Universidad de Oxford en colaboración con AstraZeneca (Folegatti ***et al.***, 2020) procedentes de un amplio ensayo de fase 1/2, simple ciego, aleatorizado (1:1) y controlado con la vacuna tetravalente del meningococo (MenACWY), que ha incluido a 1.077 voluntarios sanos (rango de edad 18-55 años, promedio de 35 años). El candidato, llamado AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19, es una vacuna recombinante que usa como vector un adenovirus atenuado de chimpancé y expresa la proteína S del SARS-CoV-2. Los participantes asignados al grupo experimental (N= 543) recibieron una dosis de 5×10^{10} partículas virales de la vacuna en estudio, mientras que 10 participantes recibieron un esquema de dos dosis (día 1 y día 29).

Los eventos adversos sistémicos y locales fueron más comunes en el grupo experimental en comparación con la administración de MenACWY, si bien la mayoría fueron atenuados

por el uso profiláctico de paracetamol. Destacan por su frecuencia: dolor, sensación febril, escalofríos, mialgias, cefalea y malestar; no se notificaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna y se considera que el perfil toxicológico es aceptable. En términos de eficacia, los participantes tratados con la vacuna experimental tuvieron una respuesta de células T específicas frente a la proteína S que fue máxima al día 14. La respuesta de anticuerpos IgG anti-proteína S creció hasta el día 28 de seguimiento y fue potenciada tras una segunda dosis en aquellos pacientes en que se administró. Se detectaron anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en más del 90% de los participantes evaluados tras una primera dosis (pequeñas variaciones según el método empleado) y en el 100% de ellos tras la segunda dosis de potenciamiento; esa respuesta de anticuerpos neutralizantes tenía una estrecha correlación con los niveles globales de anticuerpos detectados por ELISA. Tanto la respuesta humoral como celular se mantenían casi dos meses después de la primera dosis de vacuna.

En resumen, los datos de inmunogenicidad en humanos con diversos candidatos están siendo prometedores y, aunque son aún tempranos y requieren confirmación de la inmunoprotección frente al virus en fases clínicas más avanzadas (algunas ya en marcha), permiten albergar esperanzas de que el desarrollo de una vacuna eficaz y segura es posible, si bien aún queda un largo camino por recorrer para disponer de ella. La EMA estima que, en el mejor de los escenarios, no antes de principios de 2021 habrá una vacuna frente a SARS-CoV-2 lista para ser aprobada y ser distribuida en cantidades suficientes para un uso amplio por la población.

PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

A la vista de todo lo anterior, parece evidente que el profesional farmacéutico tiene un papel fundamental desde la farmacia comunitaria y hospitalaria y también como agente activo en salud pública desde las Administraciones, Asociaciones y Colectivos Profesionales, especialmente en todo lo referente a la educación sanitaria a la población y a la posible prevención y detección precoz de infecciones respiratorias. Así se ha venido demostrando de forma clara desde el inicio de la pandemia, tiempo en que la Farmacia ha desarrollado una muy valiosa labor, prestando un servicio esencial a pacientes y ciudadanos.

En pro de la promoción de la salud y prevención de la COVID-19, se pueden destacar, entre otras, varias vías de actuación profesional que se mencionan a continuación y que adquieren especial relevancia en la **labor asistencial del farmacéutico comunitario desde la oficina de farmacia**. Conviene recordar el potencial de la red de más 22.000 farmacias comunitarias en España, establecimientos sanitarios con amplios horarios, ubicuidad y cercanía a los pacientes, a los que acuden cada día más de dos millones de ciudadanos para retirar su medicación y realizar consultas sobre muy diversas cuestiones de salud, representando en muchos casos el primer escalón de la atención sanitaria de los pacientes ante una sintomatología respiratoria.

- **Informar (y mantenerse informado)** sobre cuestiones fundamentales de la enfermedad y su abordaje a la población general, y especialmente a pacientes de riesgo. La **educación sanitaria** proporcionada por los farmacéuticos, a través de la divulgación de información científica rigurosa y veraz –remitiendo siempre a fuentes oficiales (OMS y Ministerio de Sanidad)–, con fines de tipo preventivo y de promoción de la salud pública, redundará en una mayor predisposición por parte de los ciudadanos para contribuir a minimizar la propagación de la enfermedad.

- **Fomentar las buenas prácticas individuales** de higiene de manos y respiratoria, distancia social y uso de mascarillas para evitar el contagio por SARS-CoV-2, en especial en grupos de riesgo (niños pequeños, personas de edad avanzada y pacientes con comorbilidades, incluyendo inmunodeprimidos). Cabe recordar que, por ahora, en España no hay que tomar precauciones especiales con los animales ni con los alimentos para evitar esta infección.

- **Contribuir a la detección precoz** de posibles casos de infección por SARS-CoV-2, procediendo con la pertinente derivación al médico de personas con signos o síntomas sugerentes de una infección respiratoria, a quienes se les debe aconsejar que busquen atención médica inmediata, eviten el contacto con otras personas y extremen las medidas preventivas; se debe sospechar especialmente ante viajeros procedentes de zonas de riesgo donde hayan surgido rebrotes que presenten síntomas de infección respiratoria aguda dentro de las 2 semanas posteriores a su regreso. Cabe destacar, en este punto, que las pruebas serológicas (test de anticuerpos) actualmente disponibles para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 no pueden dispensarse en farmacia comunitaria ni está permitida su venta al público por ningún canal, sino que su realización se llevará a cabo en

los laboratorios clínicos, limitándose a aquellos casos que se ajusten a criterios establecidos por la autoridad competente.

> **Resolver dudas y combatir bulos sobre tratamientos farmacológicos:**

- Inicialmente, se generó cierta polémica –iniciada por declaraciones de las autoridades sanitarias francesas– en torno a la posible relación entre la exacerbación de la COVID-19 con el uso de **antiinflamatorios no esteroideos** (AINES) como ibuprofeno y ketoprofeno, en base a posibles casos de deterioro clínico en 4 pacientes jóvenes tratados con estos fármacos. Sin embargo, tal y como declaró la AEMPS en su Nota Informativa de 15 de marzo, no existe ningún dato sólido que actualmente permita afirmar la existencia de un riesgo de agravamiento de la COVID-19 con el **ibuprofeno** u otros AINES, por lo que no hay razones para que los pacientes que estén en tratamiento crónico con estos fármacos –por ejemplo, para patologías como artritis reumatoide– los interrumpan. No obstante, el paracetamol es el antitérmico de elección en el tratamiento sintomático de la COVID-19, excepto si acontece alguna contraindicación.

- De forma similar, evidencias limitadas sugerían que los niveles de ACE-2 (puerta de entrada del SARS-CoV-2 a las células humanas) pueden estar aumentados en personas con enfermedad cardiovascular en tratamiento con **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (IECA) y **antagonistas de la Angiotensina II** (ARAII), lo cual apoyaría la hipótesis de una mayor predisposición de estas personas a infectarse por el coronavirus y a sufrir una mayor gravedad; otros estudios sugerían que los mayores niveles de Angiotensina II se relacionan con la insuficiencia respiratoria y el distrés respiratorio agudo, de manera que el tratamiento con ARAII podría resultar beneficioso en los casos graves de COVID-19. Sin embargo, la AEMPS advirtió en la Nota de Farmacovigilancia MUH (FV), 5/2020, actualizada por última vez el 10 de junio de 2020, que una evaluación detallada de la bibliografía disponible permite concluir que no hay datos clínicos que avalen una mayor gravedad en la evolución de la infección en pacientes tratados con IECA o con ARAII. En línea con las recomendaciones de la Sociedad Europea y Española de Cardiología, defiende que los pacientes en tratamiento con fármacos antihipertensivos IECA o ARAII deben continuar con el tratamiento, sin que esté justificada una modificación del mismo a día de hoy. Asimismo, en los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, todos los antihipertensivos deben manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

- Conviene recordar que la **cloroquina** y la **hidroxicloroquina** se emplean en el tratamiento crónico de enfermedades reumáticas con componente inflamatorio, como es el caso de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. A pesar de que se haya demostrado que dichos fármacos no aportan ningún beneficio clínico frente a la COVIC-19, estos pacientes deberán mantener su tratamiento crónico siguiendo las indicaciones de su médico, con independencia de estos u otros resultados que puedan ir apareciendo.

- Hay que recordar que, al ser la COVID-19 una infección causada por virus, los **antibióticos** no deben ser usados como medio de prevención o tratamiento. De hecho, el tratamiento antibiótico empírico no está recomendado de inicio salvo si se trata de un cuadro respiratorio grave en el que no pueda descartarse otra etiología, exista sepsis asociada o se sospeche de sobreinfección bacteriana, ya sea en función de la clínica, la analítica o

los resultados microbiológicos. Ha habido también cierta polémica con el uso de azitromicina, el cual se planteó asociado a hidroxicloroquina. A este respecto, la AEMPS advirtió del riesgo de la combinación de ambos fármacos por la posible sinergia de sus efectos arritmogénicos y la aparición de arritmias cardíacas potencialmente graves.

- **Asesorar sobre el manejo de otros signos y síntomas de la COVID-19:** recordar, por ejemplo, que no hay evidencia suficiente que justifique el tratamiento farmacológico de síntomas como la disfunción olfatoria, que en la mayoría de casos mejora espontáneamente. Los pacientes con cualquier infección respiratoria deben asegurar una adecuada nutrición e hidratación, y pueden ventilar los espacios cerrados de forma natural abriendo las ventanas (evitando el uso de ventiladores que podrían favorecer la transmisión del virus). Ante síntomas de insomnio, depresión o ansiedad por saberse infectados o incluso por el impacto social de la pandemia, se debe recomendar que consulten a su médico.
- **Colaborar con médicos y otros profesionales de la salud** para proporcionar la mejor asistencia sanitaria posible a los pacientes afectados, especialmente en los niveles de atención primaria.

Por último, una mención especial merece el importante papel de los **farmacéuticos de Salud Pública**, quienes, desde las distintas áreas de control de riesgos desarrollan una labor clave, y quizá poco conocida, en la Prevención a través del control de riesgos ambientales y alimentarios, a fin de conseguir la protección de la salud de la población. Estos profesionales, funcionarios pertenecientes a las Consejerías de Salud de la distintas Comunidades Autónomas, son expertos altamente cualificados en emergencias epidemiológicas motivadas por enfermedades infecciosas, que realizan inspecciones sanitarias en distintos ámbitos y coordinan los planes de actuación. Desde la Administración, por ejemplo, los farmacéuticos pueden actuar como “agentes centinela” desarrollando una intensa vigilancia epidemiológica, por ejemplo, en el rastreo de contactos de riesgo.

En definitiva, los farmacéuticos han estado y siguen estando, como profesionales sanitarios, en primera línea de batalla para la contención de la crisis de la COVID-19, desarrollando labores asistenciales fundamentales, asegurando la disponibilidad de medicamentos para patologías agudas y crónicas, realizando actividades de atención farmacéutica domiciliaria en varias Comunidades Autónomas, colaborando la farmacia hospitalaria con la comunitaria para hacer más accesible a los pacientes muchos medicamentos de dispensación en hospital (evitando así desplazamientos innecesarios en épocas de restricción de movilidad), etc. La organización farmacéutica colegial también ha trabajado intensamente en coordinación con el Ministerio de Sanidad, con quien, por ejemplo, se ha buscado asegurar el suministro de medicamentos en toda la cadena de distribución durante la pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

- **Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC *et al*.** Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2007764. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

- **Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G Z *et al*.** A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382(19): 1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.

- **Chen Y, Liu Q, Guo D.** Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25681.

- **Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C *et al*.** Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020; 323(18): 1846-8. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.

- **Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P *et al*.** Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020; ciaa601. DOI: 10.1093/cid/ciaa601.

- **Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Bellamy D *et al*.** Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020; DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

- **Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M *et al*.** Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 2020; 369(6499): 77-81. DOI: 10.1126/science.abc1932.

- **Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M *et al*.** Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

- **Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough M *et al*.** An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020; 10.1056/NEJMoa2022483. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483.

- **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR *et al*.** The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020; 172(9): 577-82. DOI: 10.7326/M20-0504.

- **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A *et al*.** Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020; 277(8): 2251-61. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1.

- **Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J *et al*.** Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 2020; 63(3): 364-74.

- **Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J *et al*.** Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Medicine. 2020; 1-5. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6.

- **Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et *al*.** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020; 395(10224): 565-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

- **Ministerio de Sanidad**. **Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias**. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información Científico-Técnica. Actualización, 3 de julio 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf.

- **Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA *et al*.** Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020; 76(1): 122-4. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.

- **Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M *et al*.** Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. 2020; DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5.

- **Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica**. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 33. Centro Nacional de Epidemiología; 29 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2033.%20An%C3%A1lisis%20de%20los%20casos%20de%20COVID-19%20hasta%20el%2010%20de%20mayo%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf.

- **Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, González E *et al*.** Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. Neurology. 2020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937.

- **Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J *et al*.** Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Sci Rep. 2017; 7(1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z.

- **Yin S, Huang M, Li D, Tang N.** Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis. 2020; 1-4. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.

- **Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y *et al*.** Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. Bone Research. 2020; 8(8). DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.

- **Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X.** COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020; 17: 259-60. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5.

- **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z *et al*.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054-62. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

- **Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX *et al***. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020; 395(10240): 1845-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.

ENLACES DE INTERÉS (FUENTES OFICIALES)

- **Ministerio de Sanidad**: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm
- **Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades** (ECDC): https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china
- **Organización Mundial de la Salud (OMS)**: https://www.who.int/health-topics/coronavirus