



UNA VISIÓN GLOBAL DE LA PANDEMIA COVID-19:

QUÉ SABEMOS Y QUÉ ESTAMOS INVESTIGANDO DESDE EL CSIC

Informe elaborado desde la Plataforma Temática
Interdisciplinar Salud Global/Global Health del CSIC

Reservados todos los derechos por la legislación en materia de Propiedad Intelectual. Ni la totalidad ni parte de este libro, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse en manera alguna por medio ya sea electrónico, químico, óptico, informático, de grabación o de fotocopia, sin permiso previo por escrito de la editorial.

Las noticias, los asertos y las opiniones contenidos en esta obra son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. La editorial, por su parte, solo se hace responsable del interés científico de sus publicaciones.

Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado: <https://cpage.mpr.gob.es>

EDITORIAL CSIC: <http://editorial.csic.es> (correo: publ@csic.es)



- © CSIC
- © De cada texto, su autor
- © De las imágenes, las fuentes mencionadas a pie de figura

e-ISBN: 978-84-00-10779-6

e-NIPO: 833-20-200-1

Diseño y maquetación: Mique Estudio

Marzo 2021

1. ACTUACIONES EN PREVENCIÓN	14
1.1. Modelos de predicción	
1.2. Origen y ecología del virus SARS-CoV-2, emergencia de nuevos virus	
1.3. Apps de seguimiento: Llegar a tiempo para frenar nuevos brotes	
1.4. Movilidad: incidencia y propagación de la enfermedad	
1.5. Proyectos en la temática PREVENCIÓN que se desarrollan en el CSIC	
2. ACTUACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD Y LA CONEXIÓN CON LA CLÍNICA	35
2.1. Entendiendo la enfermedad: dónde, cómo, cuándo y quién transmite el SARS-CoV-2. Presintomáticos, sintomáticos, y asintomáticos. Transmisión en personas asintomáticas	
2.2. Epidemiología genómica para rastrear la transmisión	
2.3. Genética del virus, evolución de la pandemia y respuesta ante la enfermedad	
2.4. Población infantil. COVID-19 y los niños	
2.5. Gravedad de la enfermedad. Factores de riesgo. Nuevos síntomas y secuelas	
2.6. Genética humana y otros factores en fase de estudio y su conexión con la gravedad de la enfermedad	
2.7. Inmunidad y respuesta inflamatoria ante el SARS-CoV-2	
2.8. Proyectos en la temática ENFERMEDAD que se desarrollan en el CSIC	
3. ACTUACIONES EN CONTENCIÓN Y DIAGNÓSTICO	125
3.1. Conociendo cómo se transmite el virus y los protocolos de desinfección	
3.2. Protección específica de las mucosas frente a la entrada del SARS-CoV-2	
3.3. Proyectos en la temática TRANSMISIÓN Y CONTENCIÓN que se desarrollan en el CSIC	
3.4. El papel del diagnóstico frente a la pandemia	
3.5. Proyectos en la temática DIAGNÓSTICO que se desarrollan en el CSIC	
4. ACTUACIONES EN TRATAMIENTO Y VACUNAS	196
4.1. Tratamiento: el esfuerzo desde la investigación para curar la Covid-19	
4.2. Vacunas	
4.3. Proyectos en la temática TRATAMIENTO que se desarrollan en el CSIC	
5. IMPACTO GLOBAL DE LA PANDEMIA	235
5.1. Residencias de ancianos	
5.2. Covid-19 y efectos en la salud mental	
5.3. Habitabilidad	
5.4. El trabajo después de la COVID-19	
5.5. Publicación científica urgente: los cambios en la comunicación científica	
5.6. Proyectos en la temática IMPACTO GLOBAL que se desarrollan en el CSIC	
6. TRANSFERENCIA EN TIEMPOS COVID-19	290
7. DIVULGACIÓN Y COMUNICACIÓN	293
7.1. ExpoCovid, Exposición itinerante: ¿Qué sabemos hoy del SARS-CoV-2?	

AUTORES

COORDINADORES

M.VICTORIA MORENO-ARRIBAS

Vicepresidenta Adjunta de Áreas Científicas

JESÚS MARCO DE LUCAS

Vicepresidente de Investigación Científica y Técnica

ANTONIO ABELLÁN GARCÍA

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

PILAR ACEITUNO

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

ANA ALLENDE

Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS -CSIC)

ALICIA DE ANDRÉS

Instituto de Ciencias de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC)

ANA ARENILLAS

Gabinete de la Presidencia del CSIC

FREDERIC BARTUMEUS

ICREA y Centro de Estudios Avanzados de Blanes (CEAB-CSIC)

UGO BASTOLLA

Centro Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM)

JULIO BENAVIDES

Instituto de Ganadería de Montaña (IGM-CSIC)

BELÉN CABAL

Centro de Investigación de Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC)

ANA BELÉN CASTILLO

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

ANTONIO CHICA

Instituto de Tecnología Química (ITQ-CSIC)

ÁLVARO CHINER OMS

Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

M^a LUISA CODERCH

Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)

IÑAKI COMAS

Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

TERESA CUERDO

Instituto de Ciencias de la Construcción Eduardo Torroja (IETcc-CSIC)

JUAN DE DAMBORENEA

Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas (CENIM-CSIC)

PILAR DOMINGO-CALAP

Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I²SysBio, CSIC-UV)

M^a ÁNGELES DURÁN

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

JAVIER ETXABE

Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento (VATC, CSIC)

ADOLFO FERNÁNDEZ

Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC)

CÉSAR FERNÁNDEZ

Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM, CSIC).

ISABEL FERNÁNDEZ MORALES

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

ANTONIO FIGUERAS HUERTA

Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC)

ELEA GIMÉNEZ

Instituto de Filosofía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IFS, CCHS-CSIC)

DOLORES GONZÁLEZ PACANOWSKA

Coordinación del Área Global Vida e Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" (IPBLN-CSIC)

ABEL GRAU

Departamento de Comunicación del CSIC

IRIS HENDRIKS

Instituto Mediterráneo de Estudios Avanzados (IMEDEA-CSIC)

FRANCISCO JAVIER JUSTE

Estación Biológica de Doñana (EBD-CSIC)

ANTONIO LAFUENTE

Instituto de Historia del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IH, CCHS-CSIC)

LARA LLORET

Instituto de Física de Cantabria (IFCA, CSIC-UC)

MIREN LÓPEZ DE ALDA

Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC)

JAVIER MAIRA

Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento (VATC, CSIC)

SUSANNA MANRUBIA

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

M. PILAR MARCO

Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)

EUGENIA MARTÍ

Centro de Estudios Avanzados de Blanes (CEAB-CSIC)

PABLO MARTÍNEZ RUIZ DEL ÁRBOL

Instituto de Física de Cantabria (IFCA, CSIC-UC)

M^a CRUZ MINGUILLÓN

Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC)

MARÍA MONTOYA

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC)

M.VICTORIA MORENO-ARRIBAS

Vicepresidencia Adjunta de Áreas Científicas e Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM)

MIGUEL ÁNGEL NAVAS MARTÍN

Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III

AURORA NOGALES

Instituto de Estructura de la Materia (IEM-CSIC)

BEATRIZ NOVOA

Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC)

IGNACIO OTEIZA,

Instituto de Ciencias de la Construcción Eduardo Torroja (IETcc-CSIC)

CARMEN PÉREZ DE ARENAZA ESCRIBANO

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

ANNA PLANAS

Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC)

CRISTINA POSTIGO

Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC)

CARLOS PRIETO

Coordinación del Área Global Materia e Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC)

ROGELIO PUJOL

Instituto Nacional de Estadística (INE)

JOSÉ JAVIER RAMASCO

Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos (IFISC-CSIC)

DIEGO RAMIRO

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS -CSIC)

JULIA REVUELTA

Instituto de Química Orgánica General (IQOG-CSIC)

ÁNGELA RIBEIRO

Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento y Centro de Automática y Robótica (CAR, CSIC-UPM)

MIRIAM RODRÍGUEZ GARCÍA

Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC)

VICENTE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Instituto de Economía, Geografía y Demografía del Centro de Ciencias Humanas y Sociales (IEGD, CCHS-CSIC)

GEMMA RODRÍGUEZ-TARDUCHY

Instituto de Investigaciones Biomédicas 'Alberto Sols' (IIBM, CSIC-UAM)

VICENTE RUBIO ZAMORA

Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

ANGEL RUIZ-MANTECÓN

Coordinación Adjunta del Área Global Vida e Instituto de Ganadería de Montaña (IGM-CSIC)

GLORIA SÁNCHEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC)

ANA SANZ

Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento (VATC, CSIC)

MONTSERRAT VILÀ

Estación Biológica de Doñana (EBD-CSIC)

SONIA ZÚÑIGA

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

EN COLABORACIÓN CON EL COMITÉ DE COORDINACIÓN DE LA PLATAFORMA SALUD GLOBAL:

MARGARITA DEL VAL

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM)

IÑAKI COMAS

Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

MARIO MELLADO

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

ANTONIO ALCAMÍ

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM)

PILAR MARCO

Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)

JOSÉ M^a BENLLOCH

Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (I3M, CSIC-UPV)

DIEGO RAMIRO

Instituto de Economía, Geografía y Demografía (IEGD, CCHS-CSIC)

VICENTE RUBIO

Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

JOSÉ M^a SANCHEZ-PUELLES

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC)

ANA ARENILLAS

Gabinete de la Presidencia del CSIC

M.VICTORIA MORENO-ARRIBAS

Vicepresidencia Adjunta de Áreas Científicas del CSIC

JESÚS MARCO DE LUCAS

Vicepresidente de Investigación Científica y Técnica

PRESENTACIÓN

En marzo de 2020, el CSIC, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, lanzó la [Plataforma Salud Global](#), orientada a proporcionar una respuesta integral a la pandemia, y que identifica desde el principio la necesidad de contar con una infraestructura de investigación coordinada y con el análisis de los modos de responder a la misma con cambios sociales y culturales. Esta iniciativa surge a partir de un instrumento consolidado en el actual Plan Estratégico CSIC 2021, la figura de las Plataformas Temáticas Interdisciplinares (PTIs), orientadas, con carácter de misión, a los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Su comisión de coordinación está dirigida por la profesora Margarita del Val, y en ella participan además de expertos y los coordinadores de los diferentes grupos de trabajo, la vicepresidencia de investigación y el gabinete de presidencia del CSIC.

El objetivo global de esta iniciativa es contar con equipos de investigación interdisciplinares que propongan y desarrollen, en colaboración con la clínica y el sector industrial, soluciones en todos los aspectos de la pandemia y de sus consecuencias a largo plazo: prevención, enfermedad, contención y diagnóstico, terapia, impacto social y comunicación. La plataforma agrupa a más de 300 grupos de investigación que han demostrado su potencial en los pasados meses para desarrollar proyectos de investigación multidisciplinares, y trasladar los resultados hasta la sociedad. La plataforma colabora actualmente con múltiples stakeholders, hospitales, otros centros de investigación, y especialmente empresas, y contribuye continuamente mediante asesoramiento y realización de informes (incluyendo múltiples sectores de la administración pública estatal y autonómica).

También ha apostado por una estrategia de comunicación basada en los resultados científicos para hacer llegar la información a la sociedad de forma rigurosa y contrastada. Junto a la participación continua en los medios de comunicación y en las redes sociales, se ha establecido una interacción directa con la ciudadanía a través de un ciclo de webinars 'El CSIC da respuestas' y una exposición itinerante 'ExpoCOVID', para responder a las preguntas e inquietudes del público general. El avance de las investigaciones de los proyectos que se desarrollan en la plataforma Salud Global y la necesidad de comunicar a la sociedad, ha promovido la puesta en marcha en colaboración con la UIMP, de la primera edición del título propio 'Máster en Pandemias, Salud Global y COVID19'. A través de la elaboración de una newsletter, la plataforma Salud Global también ha contribuido semanalmente a todos estos conocimientos con el análisis de toda la información científica publicada, revisada por expertos y actualizada con los últimos resultados a nivel internacional.

Este informe surge del análisis detallado de todos estos conocimientos y experiencia que ha hecho posible la investigación hasta este momento. La recopilación de la evidencia científica recogida durante estos meses en la newsletter junto con el avance de las investigaciones en los proyectos que se desarrollan, han motivado la elaboración de este documento, que tiene como objetivo difundir desde un enfoque global las principales investigaciones a nivel mundial, y las respuestas y soluciones basadas en proyectos en los dominios en que los grupos de investigación del CSIC son expertos.

El documento se estructura en cinco grandes bloques de actuación que constituyen los pilares de trabajo de los proyectos que se desarrollan en la plataforma Salud Global. Al principio de la pandemia fueron clave las investigaciones para entender las **vías de contagio y su transmisión**. Destacan los proyectos del CSIC de detección del virus en aguas residuales, el estudio de la transmisión por vía aérea del virus, y la correlación entre los desplazamientos de las personas y la expansión de la pandemia, con informes remitidos al Ministerio de Ciencia y a las Comunidades Autónomas para controlar las restricciones. Especialmente, la secuenciación del genoma del virus ha permitido elaborar un mapa de la diversidad genómica del SARS-CoV-2 y entender las vías de entrada del virus al país, su dispersión y el desarrollo de nuevos brotes. También desde el inicio se ha analizado el conocimiento de la biodiversidad del SARS-CoV-2, su conexión con otros virus y el medioambiente, para entender los riesgos de ésta y otras crisis dentro del ecosistema completo, a través de la visión de una sola salud global.

Dos proyectos lograron muy pronto **una aplicación directa en el mercado**: EPIs (mascarillas) biodegradables que filtran utilizando nanofibras producidas por una spinoff del CSIC (Bioinicia), y un kit para tests serológicos de muy elevada precisión para uso clínico, testado en hospitales y comercializado por una empresa española. Destacan también otros productos en fase de desarrollo comercial: un ecógrafo pulmonar para detección de la enfermedad y diferentes nanomateriales para eliminar el coronavirus, que se pueden aplicar en EPIs, superficies y textiles, así como métodos innovadores para la inactivación de virus en el aire.

También se aborda desde el principio y con una activa colaboración internacional, el estudio de la **estructura del virus**, de su espícula mediante métodos computacionales y criomicroscopía, en el análisis de sus proteínas desordenadas y en general de su estructura cristalográfica.

Los **tres proyectos de desarrollo de vacunas** que lidera el CSIC arrancaron también al comienzo de la pandemia, con diferentes ritmos y complejidad. El proyecto de la vacuna CSIC-Biofabri, una colaboración público privada ejemplar para un proyecto que creemos estratégico, demostrar la capacidad para desarrollar de principio a fin una vacuna propia en España, está por fin entrando en fase clínica, para la que requiere un fuerte apoyo. El proyecto de vacuna usando replicones, ya adaptados a las mutaciones detectadas en las variantes de UK, Brasil o Sudáfrica, es el más complejo, y requiere un encapsulado especial en el que se trabaja actualmente. El tercer proyecto, que reutiliza una vacuna fácil de producir a gran escala, e ideal para su distribución, está en fase pre-clínica.

Durante la pandemia también han sido muy importantes los estudios realizados sobre la **percepción social de las medidas**, el impacto de la COVID-19 en la población infantil y especialmente en las residencias de mayores. En conexión con la **enfermedad y la clínica**, se está realizando además un estudio de identificación de riesgos de salud individuales que, complementado con los proyectos en análisis de perfiles genéticos de pacientes en hospitales, o de características del microbioma intestinal, y varios estudios sobre identificación de biomarcadores, esperamos que nos puedan dar las pautas para medidas futuras de protección y estimación del riesgo individual.

También desde el primer momento, pero esencialmente en los últimos meses, se ha intensificado la labor en proyectos que van a cubrir puntos críticos incluso cuando se logre un alto nivel de vacunación: **antivirales y antiinflamatorios** para reducir el impacto de la enfermedad y también para limitar sus efectos secundarios, **anticuerpos**, como moléculas clave para el diagnóstico y también como herramientas terapéuticas poderosas, y **estudios de la inmunidad** a largo plazo. Y, por otro lado, el desarrollo de **nuevos test y tecnologías de diagnóstico** que permitan una detección más rápida, eficiente y precisa de la infección, todos ellos con una base científica y técnica multidisciplinar compleja y en muchos casos novedosa. Son necesarias estrategias de diagnóstico apropiadas y adaptadas a diferentes escenarios en nuestro entorno (laboratorios centralizados de grandes hospitales, hospitales comarcales, ambulatorios o consultas médicas de atención primaria o incluso el autodiagnóstico), pero también en países con menos recursos cuyo acceso al diagnóstico y la terapia es clave para el control de la pandemia.

El desarrollo de una **red de vigilancia genómica**, que nos permita monitorizar casi en tiempo real las mutaciones y analizar el impacto de las mismas en vacunas, antivirales, y detección, es uno de los proyectos más ambiciosos ya comenzados de cara a los próximos años. Se complementa con una plataforma **interna de cribado de nuevos compuestos que incluye una quimioteca centralizada y que podrá ser la base de una plataforma estable de descubrimiento de fármacos en el CSIC para futuros retos**, con la iniciativa de kits de diagnóstico y de monitorización de la transmisión del virus, y de medidas de contención, que van a permitir el desarrollo de iniciativas con empresas en nuestro país, tan necesario para configurar una respuesta ante esta y futuras pandemias.

Este libro, que es un reconocimiento de la labor realizada en estos meses por todo el personal del CSIC, manteniendo en marcha la investigación en estos tiempos tan difíciles, está dedicado a todas las personas que han sufrido los efectos de esta pandemia en nuestro país, con la esperanza de que entre todos logremos superarla.

Madrid, 14 de marzo de 2021

M.Victoria Moreno-Arribas, Vicepresidenta Adjunta de Áreas Científicas
Jesús Marco de Lucas, Vicepresidente de Investigación Científica y Técnica
Coordinadores

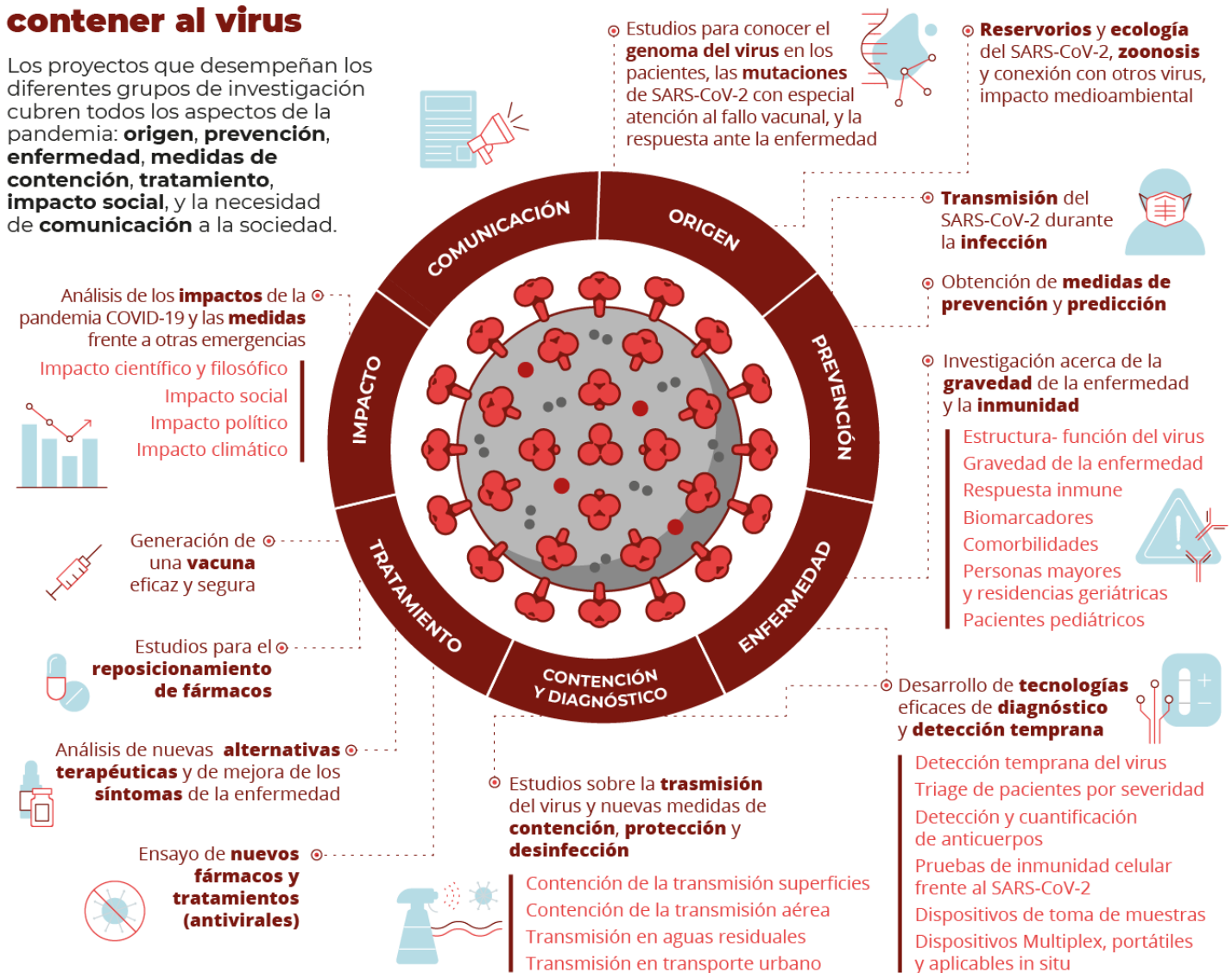
El conocimiento científico se une para combatir la COVID-19

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), el mayor organismo de investigación en España, ha creado **Salud Global/Global Health**. Una **Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI)** para dar respuestas y soluciones a todos los aspectos que rodean la pandemia. Esta iniciativa incluye muchos de los **proyectos de investigación** más innovadores del momento, y cuenta con el **apoyo financiero** de distintas entidades y empresas.

+300 grupos de investigación trabajan juntos en soluciones especializadas en cada ámbito

Una visión 360° para contener al virus

Los proyectos que desempeñan los diferentes grupos de investigación cubren todos los aspectos de la pandemia: **origen, prevención, enfermedad, medidas de contención, tratamiento, impacto social**, y la necesidad de **comunicación** a la sociedad.



Involucrando a todo tipo de organizaciones y a la sociedad

La plataforma Salud Global del CSIC asesora a **múltiples stakeholders** y colabora con ellos en el **desarrollo conjunto de soluciones**.

Además proporciona **asesoramiento científico** a todos los niveles, incluyendo sectores de la administración pública estatal y autonómica.



Clínica

Hospitales
Atención Primaria



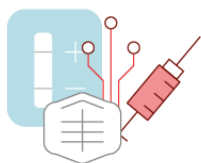
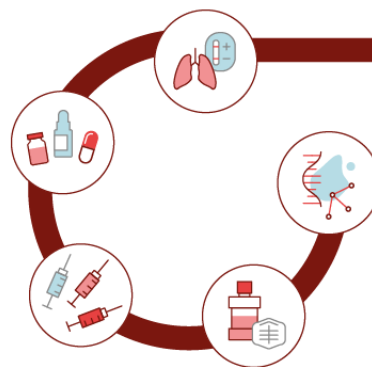
Centros de investigación

OPIs y Universidades
Colaboraciones

Un trabajo interdisciplinar que ya da frutos

Los esfuerzos de PTI Salud Global y su cooperación con otras entidades para **afrentar todas las vertientes** de la pandemia ya están teniendo resultados.

La colección especial COVID-19 de DIGITAL.CSIC cuenta con más de **800 resultados de investigación**, se han generado **180 patentes** y **resultados de transferencia protegidos**, se han elaborado **9 informes** científicos, y se han llevado a cabo **múltiples acciones de comunicación**, divulgación y educación.



Tecnologías y productos para hacer frente al virus

Se están desarrollando **EPIs, vacunas, materiales y técnicas de diagnóstico y análisis**. Muchos de ellos ya están en el mercado

○ Cinco tipos de **mascarillas** FFP2

Dos EPIs, una higiénica para niños y dos quirúrgicas para adultos (una de ellas con viricida), además de mascarillas biodegradables y nuevos formatos transparentes

○ Test ELISA de **detección de anticuerpos** ya en el mercado

Permite conocer la inmunidad frente a COVID-19 con una fiabilidad próxima al 100%

○ **Ecógrafo pulmonar** para **detección de la enfermedad**

Utiliza inteligencia artificial para medir automáticamente el grado de afectación de los pulmones

○ Sistema de **detección temprana del virus** aguas residuales

Permite anticiparse a la aparición de los primeros casos clínicos en una población

○ Tres **candidatos vacunales**

Vacunas basadas en vectores virales o de ADN que expresan la proteína S y en replicones no infectivos

○ Web **Distancia-covid** para un **análisis masivo de datos**

Estudia la eficacia real de las restricciones de movilidad para contener al virus

○ **Nanomaterial** para **eliminar el coronavirus**

Se puede aplicar sobre EPIs y superficies de contacto como barandillas o pomos



Conocimiento al alcance de todos

Estrategias de **comunicación multiformato** para hacer la **información** más actual **accesible** a la sociedad

○ **Informes y Guías** abordando diversos temas

Gestión de las residencias
Ventilación en las aulas
Riesgo de contagio en espacios destinados al baño
Transmisión por aerosoles
Diversidad genética del virus durante la pandemia (Seq-COVID)
Estudio social sobre la pandemia COVID-19 (ESPACOV II)
Filtros de aire en diferentes sectores industriales

○ Publicación de **materiales de divulgación**

Libro Blanco: Una visión global de la pandemia COVID-19
Infografías
Notas de prensa y entrevistas
CSIC Investiga Revista de Ciencia

○ Preparación de **webinars**

"El CSIC da respuestas"
Webinars territoriales de presentación de proyectos

○ Comunicación a través de **medios digitales**

Creación de páginas web
Redes sociales
Newsletter quincenal por áreas temáticas
Foro "Escuchar para cambiar"

○ Creación del título propio **"Máster en Pandemias, Salud Global y COVID19"**



Colaboraciones internacionales

Consorcios
Organizaciones



Empresa

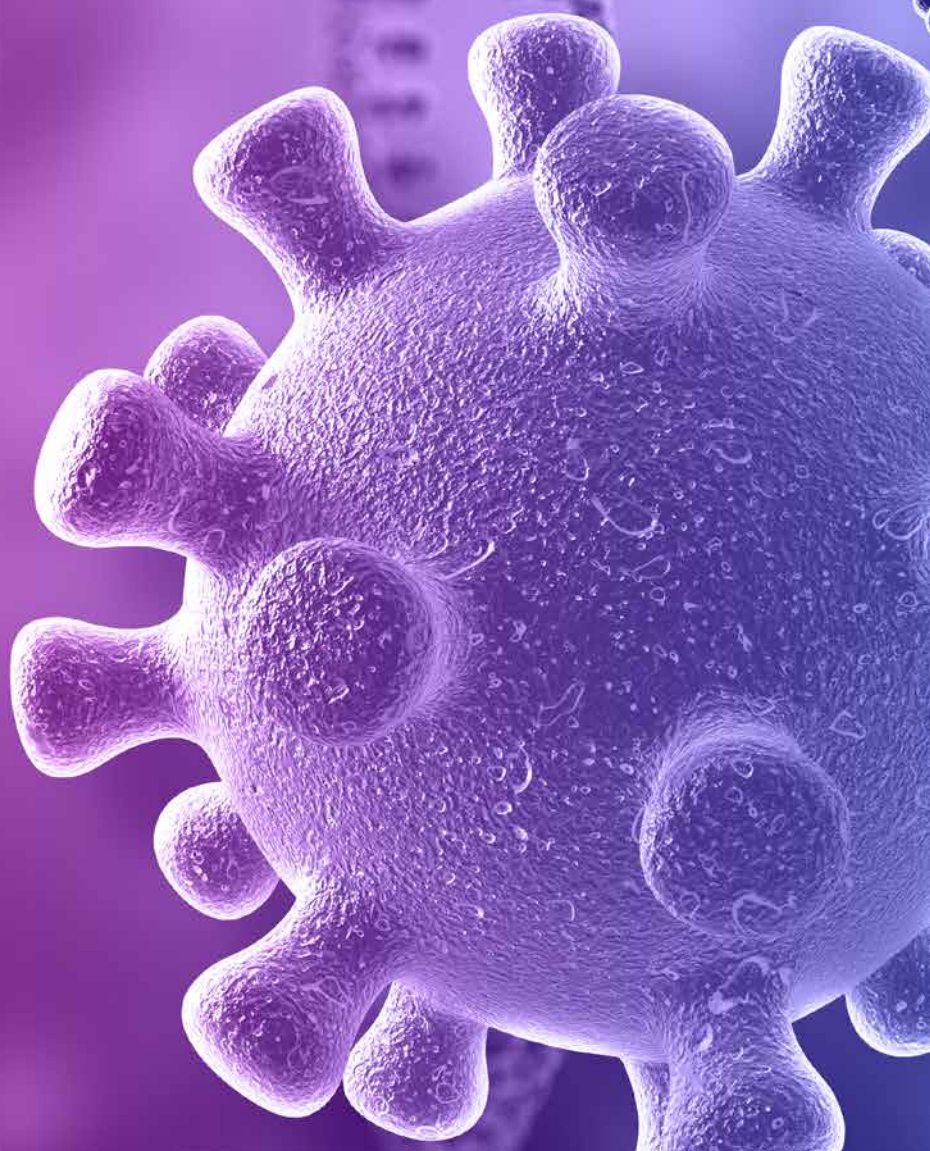
Donaciones
Comercialización



Sociedad

Agentes Sociales
Administraciones Públicas

1. ACTUACIONES EN PREVENCIÓN



1.1. Modelos de predicción

1.1.1. Sobre los límites a la predicción del curso de las epidemias y posibles mejoras

Autora: Susanna Manrubia

Desde el comienzo de la expansión de la COVID-19 hemos asistido a multitud de intentos de predecir los estadios futuros de la epidemia. Esto se ha visto facilitado por el hecho de que cierta clase de modelos sencillos, abordables desde un conocimiento matemático y computacional amateur (los llamados de tipo SIR, por susceptible-infectado-recuperado) permiten simular la dinámica epidemiológica básica. Con mínimas modificaciones, estos modelos pueden reproducir los datos empíricos, por ejemplo, la curva del número diario de nuevos infectados, con notable fidelidad, produciendo la falsa impresión de que van a ser igualmente capaces de predecir el futuro de la epidemia a medio plazo.

En nuestro proyecto de investigación hemos abordado los límites a la predicción en modelos genéricos de propagación. Una propiedad compartida por todos ellos, con independencia de su grado de detalle, es que están diseñados para reproducir la dinámica básica del contagio: esta resulta de un proceso multiplicativo, análogo a una reacción en cadena. Los procesos multiplicativos se caracterizan por un crecimiento (o decrecimiento, en las fases de descenso) dominado por una función exponencial. Resulta que toda dinámica exponencial es intrínsecamente impredecible. Así, cuando ajustamos los datos empíricos, sin importar el modelo subyacente que tomemos, siempre habrá un cierto grado de incertidumbre, o error, en los parámetros estimados. Esta incertidumbre es amplificada por el proceso exponencial, con una consecuencia inmediata: las predicciones que podamos derivar solo son fiables en una ventana temporal a futuro estrecha y en términos de probabilidad; es decir, son de naturaleza semejante a la de las predicciones que habitualmente escuchamos en relación al tiempo meteorológico.

No parece pues posible predecir con certeza (ni siquiera con un error de pocos días) el momento en que se producirá el pico de la epidemia, y mucho menos su finalización, cuando esta se halla en fase de expansión. De hecho, la progresión que estamos observando en distintos países del mundo apunta a que, incluso tras el pico, no se puede asegurar que la propagación vaya a detenerse siguiendo un decrecimiento monótono. Basta ver la progresión de la epidemia en España o Italia durante la primera ola, donde al pico siguió un plateau de tendencia imposible de determinar, o los casos de USA, Israel, Japón o Australia, entre otros, que tras pasar el pico y experimentar un alentador descenso vieron remontar el número de casos y han regresado a la situación pre-pico (1).

1 / Hannah, R., Ortiz-Ospina, E., Beltekian, D. et al. Coronavirus (COVID-19) Cases. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-cases>

El grado de la inevitable incertidumbre en la predicción depende de cuatro factores esenciales sobre los que tenemos un control desigual:

- 1. La calidad de los datos empíricos.** La respuesta de cualquier modelo depende de la precisión y abundancia de los datos que usemos para entrenarlo. En este punto hay mucho que mejorar a nivel institucional, como se ha visto en esta pandemia, a fin de conseguir datos precisos, abundantes, detallados en el espacio y en el tiempo y compartidos (2). Este artículo resume acertadamente los problemas asociados (3).
- 2. La adecuación de los modelos.** Este aspecto es claramente mejorable, y hay mucho que podemos y debemos hacer al respecto. Deberíamos aspirar a conseguir modelos de consenso con el grado justo de complejidad, evitando la sobre parametrización, pero incluyendo todos los mecanismos relevantes, a fin de que pudieran hacer un uso óptimo de los datos disponibles. Estos modelos deberían ser entrenados previamente para evaluar la fiabilidad de sus predicciones, usando para ello casos conocidos (COVID-19 va a ser pronto el mejor ejemplo que tengamos). Por el momento existe cierta controversia sobre la mejor adecuación de modelos fenomenológicos, con pocos parámetros, o modelos detallados que incluyan variabilidad individual, movilidad y estructura espacial, para describir la estadística del proceso epidemiológico. Nuestros estudios actuales revelan que el uso de modelos compartimentales con muchas clases distintas solo está justificado si existen datos que permitan ajustar independientemente los parámetros asociados a cada una de estas clases. En caso contrario, se produce un efecto de sobre parametrización y de indeterminación en el valor de los parámetros. En particular, hemos visto que distintos datos empíricos pueden ajustarse con una variedad de modelos y presuntos mecanismos generadores, lo cual implica que estos últimos no pueden distinguirse en ausencia de datos precisos.
- 3. La impredecibilidad intrínseca.** Como hemos demostrado, es la propia naturaleza del proceso la que pone límites a su predicción. Pero si conseguimos datos abundantes y precisos y modelos fiables, será este único factor el que limitará el horizonte de predictibilidad. Este punto se describe en trabajo publicado por investigadores del CSIC (4).
- 4. El comportamiento individual y colectivo.** Este es un importante factor que afecta a la dinámica epidémica y modifica de forma continuada su futuro. Medidas de contención como el confinamiento o la cuarentena, en la base del cambio en la movilidad de los individuos, han doblado una curva creciente hasta conseguir su contención, junto con otras medidas que contribuyen a disminuir el número medio de contactos por individuo (uso de mascarillas, medidas higiénicas, distanciamiento físico, ...). En las siguientes fases de la pandemia, ingresando en la nueva normalidad, las acciones de los individuos pueden jugar un papel determinante que, por otra parte, no es posible incluir de forma explícita en los modelos. En este punto se hace inevitable usar parámetros efectivos que sopesen el efecto de distintos hábitos en la dinámica de propagación.

2 / Trias-Llimós, S., Alustiza, A., Prats, C., Tobias, A., Riffe, T. The need for detailed COVID-19 data in Spain. *The Lancet*. 2020; 5, E576. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045185/>

3 / Llaneras, K. Los problemas de usar datos del siglo pasado para una pandemia del siglo XXI. *El País* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/2020-06-20/los-problemas-de-usar-datos-del-siglo-pasado-para-una-pandemia-del-siglo-xxi.html>

4 / The turning point and end of an expanding epidemic cannot be precisely forecast Castro, M., Ares, S., Cuesta, J. A., Manrubia, S. *PNAS* 2020, 117 (42) 26190-26196. Disponible en <https://www.pnas.org/content/117/42/26190>

A lo largo de la pandemia hemos observado un cambio positivo en la metodología de los grupos que han usado modelos compartimentales para, más que predecir, proyectar tendencias en distintos escenarios (5) y realizar análisis forenses de situaciones pasadas que pueden aclarar el impacto de distintas intervenciones (6). El uso de métodos probabilísticos y el ajuste a los datos acompañado de su error se ha generalizado. Se ha buscado con mayor rigor el uso de modelos ajustados a datos empíricos, descartando en buena parte los modelos de complejidad no justificada.

Por otra parte, se está reconociendo ampliamente la dificultad intrínseca para realizar proyecciones de la dinámica a tiempos futuros, incluso cercanos. Ha sido la misma realidad, con las olas que han llegado de nuevo antes de acabar las anteriores y el dudoso efecto de las medidas de contención aplicadas, entre otros, la que ha dado la razón a las voces que pedían cautela ante afirmaciones precisas sobre el futuro de la propagación. Un artículo reciente da cuenta de todas las dificultades a las que los modeladores nos hemos enfrentado para hacer previsiones durante la pandemia (7). Está cobrando cada vez más relevancia el efecto del comportamiento social y la retroalimentación entre la información que el individuo recibe (objetiva) y percibe (subjetivamente) de la situación pandémica y la dinámica de esta última (8).

Uno de los mayores retos actuales consiste en optimizar la vacunación a fin de que sea lo más efectiva posible en la contención de la pandemia y en la disminución de los casos más graves. Los modelos pueden ayudar a evaluar escenarios posibles en función de la clasificación en grupos de la sociedad, de los datos empíricos de contactos entre grupos y de un factor esencial y todavía desconocido: la capacidad de distintas vacunas para inhibir el contagio por individuos vacunados (9).

1.1.2. Otros usos y utilidades de los modelos predictivos en la propagación de la pandemia

Autor: Pablo Martínez Ruiz del Árbol

El interés de los modelos matemáticos no se restringe únicamente a su utilidad para predecir de forma exacta la propagación de la enfermedad, sino también como un laboratorio numérico en el que evaluar de forma comparativa, el impacto y la importancia de determinados parámetros en la propagación de una epidemia. Varios estudios llevados a cabo en diferentes partes del mundo han logrado usar modelos matemáticos para estimar el número de transmisiones no documentadas, y por tanto el número real de infecciones, o para comparar esos factores, antes y después de que se declarase la emergencia sanitaria. A modo de ejemplo, un modelo matemático centrado en el análisis del número de contagios en la ciudad de Wuhan durante las primeras semanas de propagación, revela que el número de casos no documentados alcanzaba un 86% antes de que las restricciones de movilidad fueran implantadas. También se estimó que aproximadamente el 79% de los casos documentados habían sido originados por casos no documentados.

5 / Wong, G. N., Weiner, Z. J., Tkachenko, A. V. et al. Modeling COVID-19 dynamics in Illinois under non-pharmaceutical interventions. *Phys Rev.* 2020. X 10, 041033. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20120691v3>

6 / Arenas, A., Cota, W., Gómez-Gardeñes, J. et al. Modeling the spatio temporal epidemic spreading of COVID-19 and the impact of mobility and social distancing interventions. *Phys Rev.* 2020. X 10, 041055

7 / Cepelewicz, J. The Hard Lessons of Modeling the Coronavirus Pandemic. *Quanta Magazine* [Published online 2021]. Disponible en: <https://www.quantamagazine.org/the-hard-lessons-of-modeling-the-coronavirus-pandemic-20210128/>

8 / Weitz, J. S., Park, S. W., Eksin, C. and Dushoff, J. Awareness-driven behavior changes can shift the shape of epidemics away from peaks and towards plateaus, shoulders, and oscillations. *PNAS.* 2021. 117, 32764-32771. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/117/51/32764>

9 / Peiris, M. and Leung, G. M. What can we expect from first-generation COVID-19 vaccines? *The Lancet.* 2020. 396, 1467-1469. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505651/>

Otros modelos matemáticos, los llamados basados en agentes, han sido utilizados para evaluar de forma comparativa el impacto de medidas de protección sanitaria como por ejemplo el uso de mascarillas. Este tipo de técnica modela a cada individuo dentro de una población, como un autómatas o agente con unas reglas de comportamiento sencillas que simulan los patrones básicos de movilidad poblacional, así como sus costumbres, además de los detalles del proceso infeccioso. En el estudio mencionado, una fracción de los agentes porta una mascarilla, lo que se refleja en una menor probabilidad de infectar a otros agentes. El estudio concluye que el uso de las mascarillas tiene un impacto de gran magnitud cuando el 80% de la población usa la medida de protección, pero un impacto nulo o muy limitado cuando tan solo el 50% de la población o menos implementa la medida.

En esta misma línea, el CSIC ha realizado varios estudios utilizando modelos basados en agentes. Uno de estos estudios, ha incorporado la opción de que los agentes porten un dispositivo de rastreo que registra el tiempo y el lugar de los contactos de proximidad entre agentes. La información registrada se almacena en una base de datos de tipo grafo "online", que permite ejecutar operaciones de rastreo y seguimiento. En este contexto, el estudio compara el impacto de diferentes estrategias de confinamiento: basadas en tests PCR aleatorios, test específicos a cohabitantes de agentes infectados, o test específicos a aquellos contactos de proximidad registrados por el dispositivo de rastreo. El estudio concluye que, bajo determinadas circunstancias, los dispositivos de rastreo pueden tener un gran impacto, siempre y cuando sean instalados por una fracción de la población superior a un ~ 70%. Su impacto se reduce igualmente cuando la fracción de personas asintomáticas es alta, por encima del 50%, o cuando el periodo en el que las personas pueden infectar sin presentar síntomas es largo, típicamente mayor que 4 días.

En todos los casos, el modelado matemático permite una aproximación numérica y cuantitativa al problema de propagación epidémica, ahondando en la comprensión de sus dinámicas y en la identificación de parámetros clave para su control. Igualmente, las simulaciones detalladas constituyen un banco de pruebas en el que evaluar el impacto de medidas sanitarias y estrategias de confinamiento, proporcionando una fuente de información más para mejorar la toma de decisiones.

Varios epidemiólogos a lo largo del mundo están reivindicando estas ideas (10), intentando además establecer una unificación de criterios para comunicar y entender los resultados de dichos modelos en base a su escala espacial y temporal, al modo en el que se hace uso de los datos, su generalidad o a la forma en la que se tratan las incertidumbres de los resultados.

En los últimos meses, varios estudios analizando el impacto de posibles medidas de contención han sido publicados por diferentes equipos de investigación fundamentalmente orientándose a las poblaciones de Reino Unido y Estados Unidos (11). El modelo analiza el posible impacto que medidas como el distanciamiento social selectivo o general, el confinamiento total o parcial o el cierre de colegios y universidades, tiene sobre la curva de mortalidad. Otros estudios (12) introducen en sus modelos el impacto económico creado por las propias medidas de contención para de esta manera estudiar de forma combinada la evolución de la salud pública y de los parámetros económicos básicos de alto valor para los gestores políticos.

10 / Holmdahl, I. and Buckee, C. Wrong but Useful — What Covid-19 Epidemiologic Models Can and Cannot Tell Us. *N Engl J Med* 2020; 383:303-305, DOI: 10.1056/NEJMp2016822

11 / Imperial College Covid-19 Response Team. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.25561/77482>.

12 / de Weck, O., Krob, D., Lefei, L., Lui, P., Rauzy, A. and Zhang, X. Handling the COVID 19 crisis: Toward an agile model based systems approach. *Systems Engineering*. 2020. 23. 10.1002/sys.21557.

1.2. Origen y ecología del virus SARS-CoV-2, emergencia de nuevos virus

Autores: Lara Lloret, Montserrat Vila, Francisco Javier Juste, Julio Benavides, Angel Ruiz-Man-
tecón y M. Victoria Moreno-Arribas

1.2.1. Reservorios del virus e impacto medioambiental

Los análisis de las secuencias genómicas muestran que, como los demás coronavirus humanos, SARS-CoV-2 representa un nuevo caso de zoonosis, es decir, una infección producida a través de un “salto de hospedador” del patógeno desde otra especie animal hasta la nuestra. No se conoce en la actualidad el reservorio del SARS-CoV-2. Dado que el virus solo se ha encontrado de forma natural en el hombre, o en animales en contacto estrecho con este, el proceso y mecanismos que lo han originado siguen desconocidos.

El virus SARS-CoV-1, que tiene un genoma parecido al SARS-CoV-2, fue el causante de una primera zoonosis en 2002 que causó una epidemia con más de mil personas infectadas. En la búsqueda de su origen epidemiológico ya en 2017, se encontró que hasta cuatro especies de murciélagos presentaban una diversidad y prevalencia alta de virus similares del grupo de los coronavirus en una cueva en Yunnan, a unos 1.600 kilómetros al sudoeste de Wuhan. En ambas epidemias, los virus naturales más próximos a los humanos son coronavirus presentes en murciélagos, lo que parece indicar que el origen evolutivo de los virus causantes de estas zoonosis puedan ser virus de murciélagos. Estos animales, esenciales para el mantenimiento de los ecosistemas, controlan plagas de insectos, dispersan semillas y polinizan plantas, son muy tolerantes a los virus (13). De los siete coronavirus humanos conocidos, solo tres provocan enfermedades potencialmente letales, y los tres parecen presentar su ancestro en un virus huésped de murciélagos, que en general muestran alta prevalencia de coronavirus similares, pero sin manifestar enfermedades evidentes asociadas. Las otras epidemias recientes por coronavirus (SARS y MERS), que causan un síndrome respiratorio agudo con elevada mortalidad, presentaron un huésped animal intermediario: civetas y dromedarios respectivamente, pero al no haberse detectado los virus en animales salvajes, el reservorio natural se desconoce. En el caso de COVID-19, no se conoce ni el reservorio ni si ha existido realmente huésped intermediario. En un principio se apuntó al pangolín malayo como candidato más probable por la similitud en una parte del genoma que codifica la zona de unión del virus a la membrana entre un coronavirus del pangolín con la secuencia del SARS-CoV-2. Estudiando el resto de los genomas, esta hipótesis ha sido finalmente descartada, aunque se mantenga muy posible la existencia de un huésped intermediario en el origen de la pandemia en un animal de consumo humano como fue el caso de las civetas para el SARS. Parece que, el estrés al que sometemos a muchos de estos animales cuando los manipulamos y hacíamos en mercados multiplica la carga vírica y el riesgo de contagio y transmisión a personas. Si además el comercio no está regulado y el suministro de estos animales proviene de caza ilegal de animales salvajes, la puerta a estas infecciones está abierta. Es esencial disponer de instrumentos de regulación a escala internacional. A su vez son necesarios más estudios que identifiquen qué poblaciones animales son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, y que potencialmente puedan actuar como reservorio y/o padezcan la infección, como método para descubrir futuras vías de transmisión de virus a la especie humana. También se deben investigar aquellos procesos de creación de diversidad genética como es la recombinación, común en

13 / Hu, B., Zeng, L.P., Yangm X.L. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. PLoS Pathog. 2017 Nov 30;13(11):e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>

coronavirus, que puedan dar lugar a zoonosis similares a la actual por el SARS-CoV-2 por otros coronavirus animales y que puedan incrementar su transmisibilidad o letalidad. Es importante resaltar que en ninguna de estas zoonosis se ha comprobado que los murciélagos hayan jugado un papel más directo en la transmisión humana y que concretamente el SARS-CoV-2 no se ha encontrado en ningún murciélago por lo que no hay evidencias de que estos animales nos puedan transmitir un virus que no tienen ni a nosotros ni a cualquier otro animal, independientemente de que puedan llegar a compartir el mismo nicho ecológico. De hecho, aunque el origen de esta pandemia parece claro que está la transmisión del SARS-CoV-2 desde una especie animal a personas, al contrario de lo que ocurre en el MERS-CoV, en la fuente de contagio actual responsable de la actual pandemia es exclusivamente por la transmisión de persona a persona. Lo mismo ocurrió con el SIDA, una enfermedad de origen zoonótico cuya transmisión contemporánea no está mediada por animales.

Diferentes estudios apuntan también a la importancia de analizar la ecología de las enfermedades infecciosas emergentes, en especial aquellas en que los animales puedan ser reservorio (vertebrados) o vectores (mayoritariamente insectos) de su transmisión. Es importante resaltar que la introducción de especies exóticas por ejemplo mascotas o inadvertidamente como mosquitos puede ser una vía de entrada de nuevos patógenos humanos para los que no estemos inmunizados. Recientemente se ha publicado uno de los primeros estudios sobre el posible papel de los mosquitos en la transmisión del SARS-CoV-2, tras la realización de pruebas en las que inyectan el virus por inoculación intratorácica (14), se sugiere que incluso en condiciones extremas, el virus SARS-CoV-2 es incapaz de replicarse en los mosquitos y, por lo tanto, no puede transmitirse a las personas ni siquiera en el caso improbable de que un mosquito se alimentara de un huésped vírico.

Determinar tanto las condiciones ambientales que favorecen la emergencia de nuevos patógenos como las estrategias de conservación que disminuyan su prevalencia son importantes para la prevención de sus impactos tanto en salud pública como en las derivadas socioeconómicas. Actitudes humanas que afectan directamente a la naturaleza de forma descontrolada, como las que causan el comercio, la caza y el consumo de animales silvestres, la perturbación de los espacios naturales o la sobreexplotación ganadera, dañan la biodiversidad y su efecto protector, y a la larga favorecen el trasvase de patógenos. Actualmente solo conocemos un 1% de los virus presentes en animales silvestres y se sabe muy poco sobre su propagación y cuáles son las especies hospedadoras. Existen además muchos otros microorganismos tales como bacterias o protozoos que pueden transmitirse a través de insectos (ej. garrapatas, chinches).

Uno de los desafíos más prioritarios a los que tenemos que enfrentarnos es avanzar en el conocimiento tan limitado que tenemos de la biodiversidad natural de virus y otros patógenos que potencialmente pueden ser dañinos para la humanidad. El conocimiento de esta biodiversidad natural afecta no solo a los virus que pueden tener un papel como patógenos sino al microbioma del ecosistema completo, incluido la formación del suelo y en el océano. Se necesitan estudios profundos de prospección, conocer a estos virus mediante las técnicas moleculares más avanzadas y clasificarlos, así como los reservorios y especies portadoras. Es fundamental explorar las relaciones evolutivas entre ellos para crear un catálogo de la biodiversidad de los virus, y sus familias. Conocer en qué condiciones pueden llegar a una determinada especie portadora, y saltar de una especie a otra, también es crucial comprender las dinámicas de propagación e identificar los puntos calientes de contagio en una red compleja de relaciones entre humanos en un mundo global. Pretender identificar todos los patógenos de los animales silvestres susceptibles de transmitirse a los humanos es una tarea imposible, pero lo esencial es establecer un buen sistema de detección temprana.

14 / Huang, Y.S., Vanlandingham, D.L., Bilyeu, A.N. et al. SARS-CoV-2 failure to infect or replicate in mosquitoes: an extreme challenge. *Sci Rep.* 2020;10, 11915. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68882-7>

El cambio climático forma parte del proceso más amplio que llamamos cambio global, que se refiere a todas las alteraciones del funcionamiento del sistema Tierra. Son recientes otras pandemias de efectos menores, como el zika y la gripe aviar, muy probablemente favorecidas por el cambio climático. Hay que cambiar el paradigma de actuación frente a las pandemias porque otras emergerán en el futuro, consolidar una sola salud global que proteja a la vez ecosistemas, fauna y humanos.

Los coronavirus están presentes también en diferentes especies domésticas (gatos, conejos, perros, etc.) y en algunas de interés ganadero (ovejas, caballos, vacas y cerdos, etc.) causando enfermedades respiratorias y gastrointestinales graves. Hasta el momento se ha identificado presencia de SARS-CoV-2 en gatos, perros, hurones, visones criados en granjas, y en distintos félidos criados en zoos (tigre, león, puma y leopardo de las nieves), estando estos casos siempre relacionados a una infección de origen humano. Además, existen pruebas experimentales que demuestran que los mapaches, hurones, hámster, murciélagos frugívoros y macacos también pueden padecer la infección por este virus y son susceptibles de transmitir el virus entre individuos de la misma especie. En el caso del visón, además del evidente contagio horizontal entre visones, existen sospechas de transmisión de humano a visón y de visón a humano, perro o gato. Por otro lado, la especificidad de la interacción entre el virus y el receptor celular puede ayudar a la identificación de especies potencialmente susceptibles. Así, un análisis de la afinidad del receptor que emplea el SARS-CoV-2 para infectar las células, la enzima de membrana convertidora de la angiotensina-2 (ACE-2), ayuda a identificar las especies susceptibles y, por lo tanto, las de interés desde el punto de vista epidemiológico. Se han identificado 5 aminoácidos esenciales en la secuencia de ACE-2 para la unión a SARS-CoV-2. En gatos, animal susceptible a la infección, el receptor presenta identidad en 3 de las 5 posiciones analizadas, siendo 4 de 5 en el caso de cerdos, vacas y ovejas para los que se puede suponer una buena capacidad de unión. En un análisis posterior de este receptor, se evidencia la presencia de 19 aminoácidos claves para el reconocimiento de SARS-CoV-2. Los gatos presentan una identidad de 16/19 con el humano, siendo en ovinos y vacunos de 15/19 y en hurones de 11/19. Así, la infección de ovinos, porcinos y vacunos inferida a través de la identidad en el receptor no es descartable. De hecho, una investigación reciente ha demostrado en estudios *ex vivo* que el SARS-CoV-2 es capaz de replicarse eficientemente en el aparato respiratorio de vacas y ovejas, no así en el de cerdos, infectando células del epitelio respiratorio de estos hospedadores (15), y que determinados aislados víricos, especialmente algunos con una alta tasa de replicación, tienen un comportamiento muy similar en estos modelos experimentales al mostrado en células humanas. Una de las principales características de los coronavirus humanos y animales es que, a pesar de que no muestran tasas de mutación elevadas, tienen gran tendencia a la recombinación, por lo que la presencia previa de coronavirus animales y humanos, la circulación de SARS-CoV-2 en estas especies, hace especialmente interesante la vigilancia de los animales domésticos como un factor potencial del riesgo de recombinación y re-infección.

Actualmente, y teniendo en cuenta estos hallazgos, el Instituto de Ganadería de Montaña (CSIC-Universidad de León) ha planteado la posibilidad de llevar a cabo un proyecto para estudiar el posible papel de los rumiantes domésticos como reservorio de la enfermedad COVID-19. La identificación de animales domésticos como posible reservorio de la enfermedad podría tener un alto impacto tanto en el desarrollo de medidas encaminadas a proteger la salud pública como en la mejora del diagnóstico de la enfermedad. En este sentido, las explotaciones de rumiantes, como por ejemplo las de ovino o vacuno de leche o las de cebo de terneros para producción de carne, tienen especial interés por el estrecho contacto que existe entre los ganaderos, trabajadores de las granjas y los animales. Esta investigación se basaría en el desarrollo de una prueba de diagnóstico de tipo ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: "ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas") que pueda ser empleada en diversas especies animales y que permita el análisis de un número elevado de

15 / Di Teodoro, G., Valleriani, F., Puglia, I. et al. SARS-CoV-2 replicates in respiratory *ex vivo* organ cultures of domestic ruminant species. *Vet Microbiol.* 2021; 252:108933. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108933.

muestras en un tiempo relativamente escaso, así como la posterior detección de virus mediante pruebas específicas (PCR o detección de antígenos) en los casos de interés. Este estudio se realizaría en colaboración con las autoridades sanitarias de Castilla y León y se basaría en una encuesta epidemiológica en aquellas explotaciones ganaderas de vacas, ovejas y cabras ubicadas en localidades donde se hallan diagnosticado casos de infección de personas por SARS-CoV-2 y por tanto existiese un mayor riesgo de exposición al virus y, en su caso, del establecimiento de reservorios animales, donde se investigaría su excreción.

Recientemente, se ha identificado, de forma teórica y basándose en la expresión de los receptores celulares del SARS-CoV-2, que diferentes órganos de la cabra son susceptibles de ser infectados por el virus. Siguiendo un diseño similar, pero esta vez planteado in vitro, investigadores del CSIC en el Instituto de AgroBiotecnología (IDAB), plantean realizar un estudio basado en un cribado, mediante la infección con pseudovirus de SARS-CoV-2, en líneas celulares de especies potencialmente susceptibles, como vacas, cabras y ovejas, y posteriormente, se completaría con el estudio virológico en muestras de heces procedentes de explotaciones en donde haya existido un riesgo de infección por SARS-CoV-2, así como en poblaciones de posibles transmisores, como gatos asilvestrados. Este estudio también plantea la importancia de caracterizar los coronavirus identificados en animales y humanos (tanto SARS-CoV-2 como otros coronavirus humanos y animales) mediante secuenciación masiva de RNA con el objetivo de evaluar la eventual recombinación y los riesgos de emergencia y re-emergencia en el ser humano de nuevos coronavirus relacionados con la actual pandemia de SARS-CoV-2. A su vez, el análisis de aguas residuales de las explotaciones ganaderas tal y como se ha empezado a hacer en algunas ciudades podría ser también un mecanismo muy importante de control.

1.2.2. Sanidad animal y transmisión del SARS-CoV-2

Instituciones reconocidas en el campo de la Sanidad Animal, como la Organización Mundial para la Salud Animal (OIE), los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) o la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA), afirman, a partir de la información actualmente disponible, que los animales domésticos no parecen desempeñar un papel epidemiológico relevante en la propagación de COVID-19. La mayor parte de los casos animales de SARS-CoV-2 descritos hasta la fecha han mostrado una sintomatología leve o inexistente refiriendo un contacto previo con personas (dueños, cuidadores, etc.) diagnosticadas de COVID-19 o con sospecha de enfermedad como la causa más probable de contagio. Hasta el momento, solo se ha demostrado que los gatos son capaces de infectar a otros gatos, mientras que parece que los perros no serían capaces de contagiar la enfermedad a otros perros. En cualquier caso, hasta el momento, la mayoría de las evidencias disponibles sobre la dirección de transmisión sugieren que los animales de compañía actuarían como hospedadores accidentales en la actual epidemia de COVID-19, es decir, en los casos puntuales descritos en animales, la transmisión ha sido de humanos a animales y no parece que estos animales los trasmitan a las personas.

Dentro de las especies ganaderas, los visones son especialmente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. La fuente de transmisión inicial en estas granjas son los cuidadores de los animales, pero una vez que el virus pasa a los visones, este se transmite rápidamente entre ellos, alcanzando altas tasas de prevalencia y pudiendo a su vez infectar a personas susceptibles que entren en contacto estrecho con ellos. Incluso parece que los visones pueden transmitir el virus a perros y gatos. En los visones, el SARS-CoV-2 puede causar la aparición de diferentes signos clínicos, desde afecciones respiratorias leves a casos graves de neumonía, y también afección gastrointestinal. Los principales brotes de COVID-19 en visones se han dado en los Países Bajos y Dinamarca, siendo tal la gravedad de estos casos que ambos países se han visto obligados a sacrificar todos los visones criados en granja y cesar esta actividad ganadera. La detección de visones infectados por SARS-CoV-2 también ha sido descrita en granjas de otros países europeos, como Suecia o España, y en Norte América.

En la industria agroalimentaria y de procesamiento de carnes hay un riesgo elevado de sufrir brotes: hablamos de mucha gente que trabaja en contacto estrecho en un entorno cerrado. Las condiciones de humedad y temperatura que son las idóneas para el despiece de la carne, son también las mejores condiciones para que se transmita el SARS-CoV-2, siendo en estas condiciones especialmente críticos los aerosoles (microgotas emitidas al hablar, respirar, toser, estornudar, hablar o cantar que pueden estar en suspensión hasta 3 horas (16)). Además, el ruido asociado en estas industrias implica hablar en voz alta, en proximidad y muchas veces sin posibilidad de mantener la distancia mínima que es el caldo de cultivo perfecto para eventos de superdispersión. Algunos países como Australia, Brasil, Estados Unidos o Alemania han descrito diversos brotes de COVID-19 en industrias cárnicas, sobre todo en mataderos, con un elevado número de contagios. También en España se han identificado focos de contagio de COVID-19 en industrias cárnicas.

Este es un nuevo escenario en el que, una vez más, virólogos, especialistas en biomedicina, veterinarios y otros actores sanitarios deben trabajar juntos y coordinados a través de la visión de Salud Global, que se está haciendo cada vez más fuerte como concepto de necesidad de investigaciones coordinadas y multidisciplinarias. Se debe hacer hincapié en la necesidad de realizar una vigilancia activa, potenciando el diagnóstico como principal herramienta preventiva. La búsqueda activa de nuevos casos de contagio, mediante diferentes estrategias epidemiológicas, permitiría evitar la aparición y, sobre todo, propagación de nuevos focos de infección, tanto de esta enfermedad, como de aquellas otras zoonosis que siguen suponiendo un grave riesgo a la salud pública.

1.2.3. Seguridad alimentaria y transmisión del SARS-CoV-2

Durante la crisis de la pandemia COVID-19 también ha ocupado un papel esencial el sector de la alimentación no solo a través de su respuesta para asegurar el abastecimiento de productos sino también para garantizar la seguridad alimentaria dentro del enfoque de la salud global. Los consumidores han adaptado sus hábitos de consumo a las circunstancias que hemos vivido, dan prioridad a cuestiones como la salud, el bienestar o la sostenibilidad a la hora de adquirir alimentos y bebidas, pero ahora también se pone en relieve su seguridad. La seguridad alimentaria se consigue principalmente mediante medidas preventivas y depende sobre todo del compromiso de todos los agentes de la cadena alimentaria, de la granja a la mesa.

Por otro lado, se ha sugerido que la carne o pescado congelados podrían ser una fuente de transmisión del virus y que la importación de estos productos desde países con altas tasas de incidencia serían el origen de la aparición de nuevos casos de enfermedad en zonas o países donde estaba controlada. Si embargo, no existen en la actualidad evidencias científicas ni epidemiológicas suficientes que sustenten tales sugerencias. De hecho, se considera que el riesgo de infectarse por la manipulación de alimentos, sean congelados o frescos, o de sus envoltorios, es mínimo. Como norma general, se aconseja la aplicación de las normas de higiene usuales, como el lavado frecuente de manos, y el lavado, manipulación y cocción adecuada de los alimentos, no solo para evitar el poco probable caso de transmisión de SARS-Cov-2 a través de los alimentos, sino para evitar la aparición de las enfermedades que puedan asociarse a una deficiente manipulación de los alimentos, como la salmonelosis, listeriosis, colibacilosis o toxoplasmosis (17).

La EFSA (de sus siglas en inglés, European Food Safety Authority) ha realizado un seguimiento estrecho en relación con la COVID-19, concluyendo que en la actualidad, no hay pruebas de que los alimentos puedan ser una

16 / van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; (16):1564-1567. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc200497>

17 / Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Food and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/food-and-COVID-19.html>

fuelle o una vía de transmisión probable del virus (18). El virus SARS-CoV-2 no se ha detectado en el agua de consumo. Teniendo en cuenta que la principal vía de entrada de la contaminación son las vías respiratorias, el paso del virus de una persona infectada a los alimentos puede producirse cuando no se siguen las normas de higiene mediante estornudos, tos o contacto directo con las manos sucias, depositando gotas en los alimentos o en una superficie o utensilios de contacto (tabla de cortar, plato, superficies, etc.). Hasta la fecha, no hay pruebas que sugieran que el consumo de alimentos contaminados pueda provocar una infección a través del tracto digestivo. Esto deja solo la posibilidad de infección de las vías respiratorias durante la masticación, lo que no puede excluirse completamente.

La magnitud de la actual pandemia COVID-19 también ha puesto de relieve la importancia de los aspectos relacionados con la inocuidad de los alimentos en la producción primaria, como el impacto de la preferencia por la carne fresca de animales en algunos países. Los reservorios ecológicos más probables del SARS-CoV-2 son los murciélagos, y es muy probable que el virus haya saltado la barrera de la especie para los seres humanos desde otro animal intermedio no identificado después de un contacto estrecho con esos animales en mercados abiertos o en el consumo de productos animales crudos o poco cocinados. El movimiento de personas es otro factor que puede afectar a la salud de los europeos y a la seguridad alimentaria en las próximas décadas. Será importante elaborar un panorama general de las posibles amenazas a la seguridad alimentaria que cabe esperar de la vasta migración humana a Europa; esa lista incluirá a las personas que vienen con sus propias infecciones (algunas de las cuales pueden no ser endémicas en Europa, por lo que serán un reto para el diagnóstico), la tensión en materia de saneamiento e higiene debido a la afluencia de personas (mantener los alimentos "limpios"), la introducción de hábitos alimentarios que pueden no adaptarse a las condiciones europeas en materia de seguridad alimentaria, etc. Este desafío reunirá los conocimientos especializados en el ámbito de la medicina, incluida la disciplina de medicina preventiva, junto con los de especialistas en producción de alimentos y en medioambiente, así como de los factores sociales y ambientales.

1.2.4. Alimentación, inmunidad y COVID-19

En la actualidad, no existen alimentos ni complementos alimenticios que prevengan, traten o curen la infección por COVID-19 y, por lo tanto, no puede haber ningún producto en el mercado con tales declaraciones. No hay resultados científicamente probados y que de forma específica concluyan sobre la eficacia frente a la COVID-19 de nutrientes con declaración de salud aprobada en relación al sistema inmune (19). En base a las pruebas científicas recogidas hasta ahora, EFSA considera que seis vitaminas (D, A, C, Folato, B6, B12) y cuatro minerales (zinc, hierro, cobre y selenio), son esenciales para el normal funcionamiento del sistema inmunitario. Sin embargo, las pruebas directas sobre la contribución de los factores nutricionales como aspectos que mejoran la inmunidad en el contexto de la COVID-19 son observacionales y débiles (20). No obstante, cabe pensar que un buen estado nutricional, si se consigue en segmentos de población vulnerable antes de que se agrave la enfermedad, tenga efectos protectores a nivel de la respuesta inmune y la inflamación (21,22).

18 / European Food Safety Authority. EFSA. Coronavirus: no hay pruebas de que los alimentos sean una fuente o una vía de transmisión del virus. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/news/coronavirus-no-eviden-ce-food-source-or-transmission-route>

19 / European Commission. EU Register of nutrition and health claims made on Foods. [Internet]. 2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/

20 / Alexander, J., Tinkov, A., Strand, T. A. et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12, 2358. DOI:10.3390/nu12082358

21 / Galmés, S., Serra, F., Palou, A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*. 2020;12(9):E2738. doi: 10.3390/nu12092738

22 / Ministerio de Ciencia e Innovación. Informe GTM sobre la Práctica y la Investigación en Nutrición en Tiempos de COVID-19. Gobierno de España [Internet 28/10/2020]. Disponible en: https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/propuesta_GTM_nutricion_28102020.pdf

Durante las fases más críticas de la pandemia, se ha hablado mucho de papel de la Vitamina D. Se ha planteado que un nivel adecuado de vitamina D, de la cual hay frecuentes deficiencias en la población en general y, sobre todo en nuestros mayores, podría ser un arma más en nuestra lucha denodada contra los efectos del coronavirus. No obstante, no hay un consenso sobre la cuestión de cuándo se puede hablar de una deficiencia y en cualquier caso la suplementación debe realizarse siempre bajo vigilancia médica. El precursor de la vitamina D está en el tejido graso subcutáneo. Por la acción de los rayos ultravioleta (UV) del sol recibidos directamente sobre la piel se transforma de pro-vitamina D en vitamina D activa, que es transformada por el hígado y el riñón en la vitamina D. Con la edad y especialmente cuando vamos haciéndonos mayores, la capacidad de esos órganos de transformar la vitamina D disminuye sensiblemente. La mejor forma de aumentar nuestros niveles de vitamina D es a través del sol tomado con precaución. La dieta también representa una de las principales vías para satisfacer los niveles de vitamina D, por lo que resulta fundamental prestar atención a las restricciones dietéticas que tienen la mayoría de ancianos y otros grupos vulnerables, y que tampoco favorecen la ingesta de suficiente precursor de vitamina D.

Aunque los datos clínicos que relacionan la vitamina D con la infección por COVID-19 son todavía limitados (23), la implicación de la vitamina D en los factores epidemiológicos de la COVID-19 se ha comprobado en estudios recientes, en los que se reportaron correlaciones negativas entre los niveles circulantes de vitamina D y la incidencia de la COVID-19 de forma retrospectiva en la población europea (24). La concentración de vitamina D fue significativamente menor en los casos más graves de COVID-19 en poblaciones del sur de Asia (25). Además, la vitamina D se asocia a una reducción del 15% de los casos graves de COVID-19 en los ancianos, según los resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de todo el mundo sobre la base de 5000 pacientes de hasta 80 años de edad. Se espera que diferentes estudios clínicos en marcha arrojarán conclusiones sobre la eficacia de la vitamina D en pacientes de COVID-19 (26).

23 / Bilezikian, J. P., Bikle, D., Hewison, M. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(5): R133-R147. DOI: 10.1530/EJE-20-0665

24 / Ilie, P.C.; Stefanescu, S.; Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020, 32, 1195–119

25 / Alipio, M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electron. J.* 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3571484

26 / Nogués, Xavier; Ovejero, Diana; Quesada-Gomez, J. M. et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. *The Lancet* Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3771318> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3771318>

1.3. Apps de seguimiento: Llegar a tiempo para frenar nuevos brotes

Autores: Frederic Bartumeus y Lara Lloret

La actual crisis producida por la COVID-19 ha puesto de manifiesto la importancia de las medidas no farmacológicas en la contención de enfermedades infecciosas. Esta experiencia “in vivo” muestra que para contener futuros brotes de COVID-19 o infecciones de naturaleza similar, es necesario, por un lado, generar y disponer de información de calidad suficiente y actualizada sobre la propagación de la enfermedad, y, por otro lado, implementar medidas a tiempo real tanto de contención epidemiológica (cuarentena, distanciamiento social, uso de mascarilla), como de rastreo de casos positivos (asociados a tests PCR por ejemplo) entre la población. Todo ello, debe hacerse ofreciendo a la ciudadanía instrucciones claras y contrastadas sobre las líneas de actuación y el establecimiento de reglas de comportamiento para minimizar el riesgo, en un entorno de incertidumbre enorme que favorece la desinformación y la propagación de “fake news”.

A estas alturas, a nadie se le escapa la utilidad de las nuevas tecnologías (móviles e internet) para generar datos masivos de distinta índole (movilidad, síntomas, rastreo de contactos), y al mismo tiempo transmitir información a la ciudadanía que puede ser útil para contener la pandemia (ej. minimizar comportamientos de riesgo). En el contexto actual, con circulación de un virus residual y posibilidad de rebrotes (período que se prevé largo) podría ser clave el uso de aplicaciones móviles e iniciativas impulsadas a través de la comunidad para aumentar la trazabilidad de los contactos, realizar mejores estimaciones de movilidad y distanciamiento social, o para prevenir comportamientos de riesgo. Un uso adecuado de estas metodologías (27), en un contexto de ciencia abierta y participativa y que preserve la protección de datos y la privacidad, puede reforzar un círculo virtuoso de confianza entre ciudadanía, científicos y sanitarios que es clave para aplacar la epidemia de forma ágil y sostenible en el tiempo.

En el proyecto de investigación que realiza el CSIC (28), estamos abordando el uso de estas nuevas tecnologías (apps, móviles, redes sociales, encuestas online) desde diversas perspectivas. En particular, trabajamos con datos de telefonía móvil anonimizados y estamos desarrollando una app que nos permita estudiar a mayor resolución (en base a encuestas geolocalizadas, trayectorias GPS) aspectos de movilidad y distanciamiento social, así como ayudar a prevenir comportamientos de riesgo entre la ciudadanía (activación de avisos en determinados contextos de riesgo). Este tipo de iniciativas, complementarias al uso de “apps de rastreo”, creemos puede ser relevante con la expectativa de un periodo de rebrotes sostenido en el tiempo.

Hasta la fecha de hoy, hemos realizado tres oleadas de encuestas online para inferir, entre otras cosas, la variabilidad observada en los patrones de contactos sociales de la población (28). En particular, hemos estimado matrices de contactos interpersonales dentro y fuera de casa, y rangos de movilidad diaria, todo ello, por edades y en contextos de confinamiento distintos. Nuestros datos reflejan de qué manera la dinámica de relajación-tensión de las medidas de distanciamiento que se viene siguiendo desde el inicio de la pandemia, se traducen en cambios en los patrones de interacción social. A más restricciones menos interacción social en general. Cuándo las restricciones se relajan ciertos grupos de edades aumentan claramente sus interacciones

27 / Lalmuanawma, S., Hussain, J. and Chhakchuak, L. Applications of machine learning and artificial intelligence for Covid-19 (SARS-CoV-2) pandemic: A review. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020. 110059.

28 / Impacto de las medidas de distanciamiento social sobre la expansión de la epidemia de COVID-19 en España. *DISTANCIA-COVID*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://distancia-covid.csic.es/>

(29). Mediante técnicas estadísticas sofisticadas, podemos eliminar sesgos muestrales y realizar estimaciones de los patrones de interacción social a nivel de toda la población española. Con una inferencia correcta de estas matrices de contactos, podemos aumentar el realismo y capacidad de predicción de los modelos epidemiológicos, que actualmente están siguiendo el curso de la pandemia y evaluando escenarios de gestión en el país.

La cesión voluntaria por parte de la ciudadanía de datos personales (ej. posicionamiento GPS de los móviles) mediante apps o encuestas online, está sujeto a una normativa estricta tanto a nivel nacional como europeo. Ello implica realizar Estudios de Impacto de Protección de Datos (EIPD) para asegurar la anonimización y la protección de datos, pasar por Comités Éticos que evalúan la proporcionalidad en el uso de esos datos y sus posibles riesgos éticos, y redactar Hojas de Consentimiento Informado para que los participantes sepan exactamente qué se va a hacer con esos datos y desde su recolección mediante una aplicación hasta su explotación en un servidor protegido. También se determinan responsabilidades en todo el procesado de esos datos y cómo debe hacerse una posible cesión de los mismos a terceros. Justamente, las aplicaciones de rastreo han generado un gran debate (30) que ha marcado el camino de cómo la tecnología con voluntad de servicio público debe avanzar en materia de seguridad y privacidad (ej. privacidad por diseño, descentralización de datos) (31,32,33). De hecho, las apps de rastreo que se están planteando actualmente, siguiendo el protocolo DP-3T, podemos afirmar que no recogen datos personales de ningún tipo y son muy seguras (14,34).

1.3.1. Promesas y limitaciones de las nuevas tecnologías

La gran promesa de las nuevas tecnologías es la posibilidad de aumentar la cantidad de información ya recolectada por las autoridades sanitarias, y disponer de ella de forma rápida y eficiente para mitigar el riesgo epidemiológico. También la posibilidad de transferir información útil para protegernos y pedir a la ciudadanía determinadas acciones de forma dinámica que deben escalar a nivel de toda la población y que pueden variar según zonas o períodos.

La recopilación de datos sobre movilidad, distanciamiento social, y contactos entre personas, en base a estas metodologías, nutre y permite refinar modelos epidemiológicos de distinta índole: estadísticos (correlacionales, fenomenológicos), mecánicos (en base a marcos matemáticos) y algorítmicos (aprendizaje automático, inteligencia artificial). Más que predecir dónde y cuándo aparecen los brotes, los modelos nos permiten comprender cuál es el origen de la incertidumbre asociada a dichas predicciones, siendo este el primer paso para reducirla, y plantear escenarios posibles que puedan facilitar la planificación y la toma de decisiones anticipada. En momentos de gran incertidumbre, la predicción no es posible pero la anticipación sí, y en eso deberíamos centrar

29 / Palmer, J., Ottow, R., Bartumeus, F. Distancia-Covid Survey: Second Preliminary Report. [Internet 24 November 2020. Updated 3 December 2020]. Disponible en: <https://distancia-covid.csic.es/encuesta/survey-results-second-report/>

30 / Ferretti, L., Wymant, C., Kendall, M. et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020;368(6491):eabb6936. <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>

31 / Pahwa, D., Fahda, M. Digital Contact Tracing: Privacy by Design, Consent by Default. Path Check Foundation. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://pathcheck.org/digital-contact-tracing-privacy-by-design-consent-by-default>

32 / Global Health Ethics Unit, WHO Global. Ethical considerations to guide the use of digital proximity tracking technologies for COVID-19 contact tracing. World Health Organization. WHO/2019-nCoV/Ethics_Contact_tracing_apps/2020.1. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Ethics_Contact_tracing_apps-2020.1

33 / DP3T - Decentralized Privacy-Preserving Proximity Tracing. Github. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://github.com/DP-3T/documents>

34 / Contact Tracing Apps. Council of Europe. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.coe.int/en/web/data-protection/contact-tracing-apps>

los esfuerzos. Los datos y modelos epidemiológicos son cruciales para informar en dicha planificación, pero la planificación debe cubrir dimensiones económicas, sociales, y de bienestar individual que los modelos epidemiológicos ignoran o simplifican sobremedida.

Sin embargo, existen limitaciones o barreras que deben superarse para un uso adecuado y efectivo de este tipo de herramientas que buscan la inclusión masiva de la sociedad en la recolección de datos y la ejecución de acciones concretas para solucionar problemas complejos en pro de un bien común, como es el caso de la propagación de enfermedades infecciosas. Algunas limitaciones centradas en el caso de las apps de rastreo:

Errores y sesgos en los datos: Por muy masivos que sean los datos que puedan generar las nuevas tecnologías, estos no están exentos de errores y sesgos. Las apps de rastreo, se basan mayoritariamente en tecnología bluetooth. Esta tecnología mide la proximidad entre móviles u otros aparatos que usan bluetooth (impresoras, ordenadores, altavoces) en función de la intensidad de la señal recibida, la cual puede recibir interferencias en base a otros factores como por ejemplo la presencia de objetos entre medio, etc. La definición de contacto interpersonal por medio de esta tecnología (que vendría a ser la suma integrada en el tiempo de una cierta intensidad de dicha señal), implica calibrar muy bien la calidad y magnitud de los errores generados, dado que estos se han ajustado inicialmente para otros propósitos. Además, las distintas versiones de hardware y software que existen en el mercado también pueden generar sesgos y errores. Sin embargo, es bueno recordar, que, en tiempos de crisis, la veracidad (reproducibilidad, comparabilidad, funcionalidad) del dato puede ser más importante que su calidad.

La velocidad de desarrollo y capacidad de respuesta: El desarrollo de una aplicación de móvil de participación ciudadana es análogo en muchos aspectos al desarrollo de una vacuna. Al igual que en una vacuna, el desarrollo tecnológico implica una serie de fases que van desde una idea, pasando por una serie de tests en laboratorio y pilotos en "campo", hasta llegar a su máxima operatividad y/o funcionalidad. Un aspecto en el que sí difieren una vacuna y una aplicación de móvil u otros desarrollos tecnológicos similares, es en su escalabilidad (mucho más rápida y directa en el caso de una aplicación de móvil). Otro mensaje importante es que una aplicación con voluntad de servicio público y de participación ciudadana en realidad es solo la punta del iceberg de todo un ecosistema informático (APIs, servidores, organización bases de datos, visualización y cesión de datos) y humano dedicado a añadir valor y dar respuesta a ese esfuerzo inicial por parte del ciudadano que espera algo a cambio. Valor añadido que debe ser retornado procesando, visualizando y abriendo los datos en un portal, explicando para qué sirven estos datos y qué soluciones se están encontrando gracias a ellos, todo ello a la misma velocidad a la que fluyen los datos de entrada. En resumen, no es en realidad de una aplicación de móvil de lo que estamos hablando, es todo un modelo de innovación abierto en salud pública que debe ser capaz de dar respuesta a un problema tecnológica mediante (35).

La penetración de la tecnología en la población: Como ya se intuye en el párrafo anterior, la barrera más importante no es la tecnológica sino la humana. El problema de muchas aplicaciones (incluidas las de rastreo) es que, para ser efectivas deben ser casi ubicuas. Se caracterizan por fuertes "efectos de red", lo que significa que su valor para cualquier usuario depende de cuántas otras personas descarguen la aplicación y la usen regularmente. Si solo una pequeña proporción de personas con las que un usuario entra en contacto está utilizando la aplicación, la aplicación no tiene valor o incluso es dañina: las indicaciones de la aplicación serán muy inexactas e incluso podrían infundir una falsa sensación de seguridad. Algunos han estimado que para que las aplicaciones de rastreo de contactos detengan el contagio, la adopción debería ser al menos el 60% de la población, una tarea difícil por decir lo menos. Y para que las aplicaciones sean confiables individualmente, es decir, para

35 / Bartumeus, F., Oltra, A., Palmer, J.R.B. (2018). Citizen Science: A Gateway for Innovation in Disease-Carrying Mosquito Management? Trends Parasitol, September 2018, Vol. 34, No. 9. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.04.010>

garantizar que cada usuario esté informado con precisión sobre todos sus contactos en lugar de solo algunos de ellos, la adopción tendría que ser mucho mayor. Sin una adopción muy amplia, estos sistemas corren el riesgo de ser inútiles o incluso peligrosos (36).

El 19 de octubre de 2019 la Unión Europea promueve la penetración de apps de seguimiento de contactos y alerta abriendo un portal de interoperabilidad (37) que permite a aquellas apps nacionales que lo quieran intercambiar información de forma segura con apps de otros países, de forma que al viajar los usuarios puedan seguir siendo informados de posibles contactos con positivos, o puedan ellos dar aviso de contagio en cualquier lugar de Europa. Alemania, Irlanda e Italia se suman a esta iniciativa con un total de 30 millones de descargas entre los tres países, pero desafortunadamente otros países no se suman.

1.3.2. Líneas de actuación futuras

Una vez superada la primera oleada de infecciones, el objetivo sería poder explotar estas herramientas para gestionar la enfermedad de forma “más dinámica e inteligente” en el sentido de minimizar el impacto sobre el bienestar social y la economía. Si a eso no estamos a tiempo, entonces es bueno empezar a prepararse para futuras epidemias de coronavirus o arbovirus. En este contexto, deberíamos considerar los siguientes aspectos:

Transparencia, protección de datos, y privacidad: Los problemas de privacidad presentan un gran desafío para impulsar la adopción de este tipo de herramientas: cuanto mayor sea la percepción de que la privacidad del usuario está protegida, más personas adoptarán una aplicación de rastreo de contactos, pero las protecciones de privacidad más estrictas pueden poner límites a la efectividad de la herramienta para rastrear la propagación del virus (por cuestiones de privacidad se ha decidido no usar GPS en las apps de rastreo). Sin embargo, el debate “privacidad o salud” es un debate falso o mal planteado (38). Se puede exigir privacidad y en base a ella ceder datos personales en pro del bien común. Es cierto, siempre hay riesgos, y, por tanto, se trata de encontrar un balance entre dos tipos de riesgo personal: el de “una posible brecha digital que permita que mis datos los vean o usen terceros” o el de “no ayudar a gestionar mejor la epidemia cuando hay una herramienta para hacerlo”. El riesgo que representa para cada uno de nosotros lo uno o lo otro es subjetivo y la decisión personal, pero el sistema al uso debe maximizar la elección individual adecuada.

De local a global: Cuando la adopción es voluntaria, las aplicaciones de rastreo presentan el clásico problema del huevo y la gallina, o “arranque en frío”, que experimenta cualquier plataforma que busca fuertes efectos de red: prácticamente no tienen valor hasta que alcanzan una masa crítica de usuarios. La forma en que se lanza la plataforma es clave para superar este problema; de hecho, a veces es más importante que las inversiones en I+D y las características de diseño e incluso la estrategia de marketing general. Y la mejor estrategia de lanzamiento es a menudo contradictoria. En lugar de lanzar la aplicación a todos de manera indiscriminada, debe hacerse de una manera altamente enfocada: apuntar a comunidades pequeñas, garantizar una amplia adopción local, impulsar el compromiso, generar masa crítica y gradualmente escalar desde allí.

36 /() Baeza-Yates, R. Siete lecciones para lidiar con los datos de una pandemia. Medium. [Internet]. 2020. Disponible en: https://medium.com/@rbaeza_yates/siete-lecciones-para-lidiar-con-los-datos-de-una-pandemia-c6d252037768

37 /() European Commission. CORONAVIRUS: EU INTEROPERABILITY GATEWAY GOES LIVE, FIRST CONTACT TRACING AND WARNING APPS LINKED TO THE SYSTEM. [Internet 2020] Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1904

38 /() Farronato, C., Iansiti, M., Bartosiak, M. et al. How to Get People to Actually Use Contact-Tracing Apps. Harvard Business Review. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://hbr.org/2020/07/how-to-get-people-to-actually-use-contact-tracing-apps>

Esta es la estrategia que siguieron empresas tecnológicas como Facebook, WhatsApp, Uber. Por el contrario, Google lanzó indiscriminadamente Google+ para todos los usuarios de Gmail y no alcanzó una masa crítica incluso con millones de usuarios. Apple hizo lo mismo cuando lanzó iTunes Ping a todos los usuarios de iTunes; El compromiso fue insignificante. Sin una estrategia de lanzamiento enfocada, incluso los gigantes fallan (17).

Empoderamiento ciudadano y cultura digital: Esta es la mayor de las barreras. Para ello debemos explicar bien la potencialidad de las herramientas digitales, sus riesgos y su valor en base a aplicaciones concretas. Aquí, los medios de comunicación públicos juegan un papel esencial. Es necesario simplificar la complejidad, comunicar bien las bases de la tecnología y su uso, hacer énfasis en los aspectos éticos, y dar voz a nuestros derechos como ciudadanos. Debe aumentar nuestra cultura digital (paupérrima, aunque la usamos a diario) de forma que los ciudadanos entiendan que por un lado deben exigir privacidad y protección de datos, y por otro deben asumir posibles riesgos (39). Riesgos de la tecnología que asumimos a diario de forma consciente (al tomar un coche, un avión, o poner una Playstation en casa) o más inconscientemente (al ceder datos a Google, usar Whatsapp, o abrir una cuenta en Facebook). Un aumento de nuestra cultura digital básica es el primer peldaño de una escalera que debe llevarnos hacia un empoderamiento ciudadano (tecnológico, en este caso) y con fines de bien común. Ello implica que no solo se debe educar y co-responsabilizar a la ciudadanía en estas cuestiones, sino que se le debe otorgar la confianza necesaria como para desarrollar, aportar, ensayar, y errar nuevas ideas tecnológicas de ámbito social o sanitario conjuntamente. ¿Podemos minimizar el riesgo de brotes de Dengue, mapeando sus vectores mediante el uso de móviles? (40) ¿Podemos ayudar con una aplicación de móvil a rastrear contactos de positivos y mejorar el control epidemiológico? (11) La sociedad es en realidad la usufructuaria y beneficiaria final del desarrollo tecnológico para el bien común. Sin la ciudadanía, ni el apoyo de las instituciones, las invenciones tecnológicas nunca se convertirían en verdadera innovación (16).

¿Estamos suficientemente preparados, como sociedad, para la llegada de una nueva epidemiología, más digital y tecnológica, que implique una transformación radical hacia un modelo de innovación abierta en sanidad pública? (16, 20). Esto es, un círculo virtuoso de confianza, corresponsabilidad y participación entre gestores de sanidad, periodistas, científicos, y ciudadanía...Por qué quizás es ésta la verdadera barrera para aplacar la epidemia.

39 / Barbarà, M.A. Inteligencia Artificial: Decisiones Automatizadas en Cataluña. Autoritat Catalana de Protecció de Dades. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://apdcat.gencat.cat/web/.content/04-actualitat/noticies/documents/Informe-IA-Cas-tellano.pdf>

40 / Mosquito Alert. Ciencia ciudadana para investigar y controlar mosquitos transmisores de enfermedades. [Internet 2020]. Disponible en: www.mosquitoalert.com

1.4. Movilidad: incidencia y propagación de la enfermedad

Autores: Lara Lloret y Javier Ramasco

Si algo ha quedado claro en la presente pandemia es que la movilidad es vital para entender los patrones de propagación de las enfermedades infecciosas y para diseñar políticas de contención tanto de brotes localizados como de transmisión comunitaria. Medidas como cuarentenas masivas y re-aperturas selectivas necesitan de información para poder evaluar su extensión, profundidad e impacto. La gran movilidad entre las distintas áreas geográficas que caracterizaba la normalidad pre-COVID y en parte la nueva post-pandemia contribuyen a la importación de casos y se debe monitorear para poder controlar ondas masivas de casos.

En el CSIC se han realizado informes sobre movilidad desde el inicio del confinamiento (41) dentro del proyecto Distancia-COVID (10) asociado a la PTI Salud Global y que se han trasladado tanto al Ministerio de Ciencia como a gobiernos autonómicos como el de las Islas Baleares. Los informes analizan cómo las políticas destinadas a combatir la pandemia de COVID-19 han afectado la movilidad en España. Los datos de movilidad utilizados corresponden a registros de telefonía móvil agregados de una de las mayores operadoras del país, con alrededor del 25% del mercado total y obtenidos en colaboración con la empresa de tratamiento de datos e inteligencia en la movilidad Kido Dynamics.

Los primeros informes tras las medidas de contención inmediatamente posteriores a la declaración del estado de alarma, mostraron una bajada en la movilidad promedio de un 40%, incluyendo tanto transportes públicos como privados. La movilidad hacia y desde las dos principales ciudades, Madrid y Barcelona, sufrió la mayor variación en los viajes de largo alcance, que en muchos casos cayó más de un 70% mientras que la movilidad de corto alcance no se vio tan afectada. Las provincias alrededor de Madrid, especialmente aquellas que actúan como ciudades dormitorio, mantuvieron un nivel relativamente alto de viajes.

Durante el periodo de endurecimiento de las políticas de contención que duró unos 15 días, coincidiendo con la Semana Santa, se observó una caída alrededor del 60% en la movilidad respecto al periodo anterior al estado de alarma, con máximos de hasta el 80%, por ejemplo, en Melilla. Durante este periodo de cierre total se observaron de manera consistente pequeñas fluctuaciones, que probablemente correspondían a rutas que involucran aquellos flujos que típicamente cuentan con unas centenas de viajes, y donde desplazamientos médicos o logísticos pueden producir desviaciones. También durante este periodo, las provincias de A Coruña y Soria presentaron una movilidad relativamente alta debido probablemente a la situación particular de cada provincia. Al terminar de Semana Santa, dependiendo de cada región el 13 o el 14 de abril, oficialmente se volvió a la situación del primer confinamiento, permitiéndose algunas de las actividades no esenciales en la industria y la construcción, aunque en la movilidad el cambio no fue de forma brusca sino a lo largo de un par de semanas. La siguiente etapa correspondió al comienzo de la desescalada. Se observaron fuertes aumentos en las distintas provincias semana a semana y especialmente tras los respectivos cambios de fase. Los aumentos fueron constantes, pero se distribuyeron de una forma muy heterogénea.

41 / IFISC Data analytics. Reducción en la movilidad en España después de la adopción de las medidas de confinamiento a causa del COVID-19. [Internet 2020]. Disponible en: <http://analytics.ifisc.uib-csic.es/es/respuesta-covid-19/>

Combinando los datos detallados sobre la movilidad humana con los informes epidemiológicos, se puede estudiar la relación entre los flujos de movilidad interurbana y la incidencia de COVID-19. Si bien hay muchos factores que influyen en la incidencia local y la hacen más o menos homogénea con respecto a otras áreas, la importancia de la multisevilla a menudo no se ha tenido en cuenta. La multisevilla se produce cuando varios individuos infectados de manera independientes (es decir, no agrupados en clusters de contagio) entran en contacto con una población susceptible. Esto puede dar lugar a un aumento en el número de brotes autónomos que impactan en áreas separadas de la red. Este mecanismo tiene el potencial de aumentar la incidencia local, lo que hace que las medidas de control y rastreo resulten menos eficaces. En España, la elevada heterogeneidad de la incidencia entre zonas similares a pesar de las medidas uniformes de control de la movilidad adoptadas sugiere que la multisevilla podría haber desempeñado un papel importante en la configuración de la propagación de la enfermedad. Esta hipótesis se ha estudiado (42) analizando la propagación del SARS-CoV-2 entre las 52 provincias españolas, mostrando que los picos locales de incidencia y mortalidad están fuertemente correlacionados con la movilidad ocurrida en las primeras semanas desde y hacia Madrid, el principal centro de movilidad y donde surgió un brote inicial con contagio local. Para probarlo, se ha realizado un simple análisis de correlación. El primer brote declarado en Madrid alcanzó los 100 casos confirmados el 6 de marzo de 2020. Posteriormente, se detectaron casos en las 52 provincias y ciudades autónomas del país. Las medidas de confinamiento se tomaron de manera uniforme en todo el país con un primer cierre el viernes 14 de marzo de 2020 seguido de un cierre más estricto el 29 de marzo. La incidencia alcanzó su punto máximo para la mayoría de las provincias inmediatamente después del primer cierre y antes del segundo. El hecho de que los cierres fueran uniformes permitió realizar el análisis de la multisevilla en condiciones similares, encontrando una clara relación entre la movilidad desde/hacia Madrid y el tamaño de los picos de incidencia y mortalidad. Además, el tipo de movilidad que mejor correlaciona es la que exhiben los viajes de fin de semana una semana antes de la aparición local y, típicamente, antes de las medidas de confinamiento. Los resultados se confirman además obteniendo correlaciones similares entre la prevalencia de anticuerpos en la población, medidos en un estudio independiente, y la movilidad. Esto apoya las políticas que apuntan primero a los viajes no esenciales y, solo después, a los flujos de desplazamientos regulares que se producen fundamentalmente durante la semana. No es sorprendente que una mayor movilidad hacia y desde el área con el primer brote acelere los brotes locales, pero si el flujo de viajes per cápita es alto y frecuente, aumenta la probabilidad de importar más casos, viéndose el impacto de las multisevillas en diferentes zonas de la red de contactos y dando lugar a una mayor mortalidad debido al aumento en el número de casos.

El estudio realizado ofrece pruebas empíricas de las conexiones entre la multisevilla y la gravedad de la epidemia, poniendo de relieve la importancia de la movilidad en una situación de epidemia, que va más allá de la relación directa entre los tiempos de llegada y la afluencia de viajes. Mediante técnicas computacionales e inteligencia artificial para el análisis masivo de datos (de los patrones de movilidad humana y las formas de contacto), se determina la eficacia real de las medidas de distanciamiento social para definir las mejores estrategias para su relajación, analizando escenarios de salida de la crisis.

42 / Mazzoli, M., Mateo, D., Hernando, A. et al. Effects of mobility and multi-seeding on the propagation of the COVID-19 in Spain. medRxiv 2020.05.09.20096339; <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096339>

1.5. Proyectos en la temática PREVENCIÓN que se desarrollan en el CSIC

EPIDEMIOLOGÍA GENÓMICA: ESTUDIOS PARA CONOCER EL GENOMA DEL VIRUS EN LOS PACIENTES Y LA EXPANSIÓN DE LA PANDEMIA

PROYECTOS

IP/CENTRO

Iñaki Comas (IBV)

Addressing unknowns of COVID-19 transmission and infection combining pathogen genomics and epidemiology to inform public health interventions [1, 2]

IMPACTO

El proyecto ha secuenciado el genoma del coronavirus durante las dos primeras oleadas, las que se desarrollaron entre febrero y abril y a lo largo del verano y otoño. Este consorcio que lidera el CSIC, denominado SeqCovid, ha elaborado un mapa de la diversidad genómica del SARS-CoV-2 durante los primeros meses de la pandemia. Los análisis científicos identificaron un mínimo de 519 entradas en el país tras el análisis de 2.170 secuencias del principio de la epidemia. Otro de los objetivos es la identificación en tiempo real de mutaciones asociadas a cambios epidemiológicos/clínicos de SARS-CoV-2 con especial atención al fallo vacunal.

NUEVAS HERRAMIENTAS Y TECNOLOGÍAS PARA CONTENER O PREVENIR LA EXPANSIÓN DE LA COVID-19

PROYECTOS

IP/CENTRO

**José Javier Ramasco (IFISC) y
Frederic Bartumeu (CEAB)**

**Impacto de las medidas de
distanciamiento social sobre la
expansión de la epidemia de COVID-19
en España [1]**

IMPACTO

Estudia el efecto que tuvieron las medidas de confinamiento y de la desescalada en la movilidad de la sociedad.

Distancia-Covid, coteja datos anonimizados de teléfonos móviles y encuestas para analizar cómo se restringió la movilidad durante el confinamiento y cómo se alteró el comportamiento social con el inicio de la desescalada.

En su conjunto los resultados permiten estimar la variabilidad de los patrones de movilidad y de interacción social de la población, y comprender mejor las dinámicas de contagio observadas durante las distintas fases de la pandemia en España, contribuyendo con ello a plantear escenarios de mayor utilidad para gestionar la crisis generada por la Covid-19.

IP/CENTRO


Susanna Manrubia, Saúl Ares (CNB)

**Predicción de la dinámica epidémica de
COVID-19 [4]**

Este proyecto estudia los modelos predictivos para analizar la evolución de una pandemia. Los resultados indican que los modelos epidemiológicos tradicionales, como los de tipo SIR empleados para pronosticar el comportamiento de epidemias, no pueden predecir con certeza la evolución de una epidemia, ni el pico ni el final, mientras la epidemia está teniendo lugar.

En conjunto junto con otros proyectos de modelización que se desarrollan en el CSIC, pretende contribuir a diseñar protocolos de contención de nuevas oleadas y futuras pandemias.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse; [10] Fundación BBVA; [11] Junta de Andalucía; [12] Gobierno de Cantabria; [13] Agencia Valenciana de Innovación; [14] Empresas participantes



2. ACTUACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD Y LA CONEXIÓN CON LA CLÍNICA

2.1. Entendiendo la enfermedad: dónde, cómo, cuándo y quién transmite el SARS-CoV-2. Pre-sintomáticos, sintomáticos y asintomáticos. Transmisión en personas asintomáticas

Autor: Iñaki Comas y Álvaro Chiner Oms

En Febrero de 2020 el SARS-CoV-2 se empezó a dispersar por España sin ser en muchos casos detectados y los científicos no comprendieron su alcance hasta bien entrado el mes de Marzo. En esa primera ola epidemiológica y clínicamente aplicamos un gran número de medidas sin la certeza de cuál funcionaría ni por qué, con la intención de evitar un colapso sanitario. Al contrario que en esa primera ola, en Julio 2020 hemos aprendido sobre la historia natural de la infección. Dichas lecciones nos pueden permitir afrontar en mejores condiciones una nueva ola o la aparición de rebotes a lo largo de la geografía nacional. En este apartado vamos a repasar lo que hemos aprendido durante los primeros meses de la pandemia sobre dónde, cómo, cuándo y quién transmite SARS-CoV-2. Muchas de estas lecciones nos permiten diseñar actuaciones de contención sin necesidad de acudir a soluciones drásticas como los confinamientos.

2.1.1. ¿Por qué tuvimos que confinar a toda la población durante marzo y abril?

Los primeros confinamientos en el mundo fueron decretados por las autoridades de China a finales de Enero de 2020. La evidencia demuestra que dicho confinamiento consiguió dos cosas. Por un lado, ayudó poco a poco a reducir la transmisión local en cada localidad reduciendo el número de contactos que tenía cada persona al mínimo imprescindible. Por otro, evitó la dispersión del virus a otras áreas geográficas. Si bien la ciudad de Wuhan soportó una epidemia catastrófica, otras ciudades que la siguieron en China, como por ejemplo Shanghai, controlaron rápidamente el brote inicial e iniciaron un descenso en el número de casos muy pronto. Para principios de Febrero, el R_t de Shanghai y otras ciudades chinas estaba por debajo de 1.

El gráfico mostrado en el artículo de Leung K y colaboradores (2020), nos indica algo importante. Si bien no está totalmente claro, empieza a observarse un patrón según el cual aquellas regiones que han sufrido más introducciones del virus y no las han detectado están más expuestas a brotes más grandes. Se usa la analogía de los incendios en la naturaleza. Cuantos más focos existan, menor será nuestra capacidad de apagarlos todos a tiempo y mayor la probabilidad de que alguno se extienda fuera de control. Un ejemplo son los Estados Unidos, a pesar de que durante la ola inicial el estado de Washington y el de Nueva York tuvieron brotes similares, el de Washington entró bajo control rápidamente mientras que el de Nueva York provocó una ola pandémica mucho mayor. Esto es probablemente porque el de Nueva York sufrió introducciones constantes e independientes de casos importados de todas partes del mundo a través de sus aeropuertos que son nodos internacionales de transporte de pasajeros. En esta interesante infografía del New York Times quedan reflejados muchos de esos eventos iniciales (1).

1 / Watkins, D., Holder, J., Glanz, J. et al. How the Virus Won. The New York Times. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-spread.html>

Y en el artículo científico publicado por Maurano et al. (2) se describen las primeras introducciones del virus en la ciudad de Nueva York y cómo algunas de ellos tuvieron éxito mientras otras desaparecieron, bien porque no dejaron casos secundarios, bien porque la vigilancia epidemiológica permitió cortar las cadenas de transmisión a tiempo.

Una intervención como el confinamiento viene marcada por la historia natural del virus. La transmisión de SARS-Cov-2 se da por vía aérea y la única manera de parar la transmisión comunitaria a falta de otras herramientas es evitar el contacto entre las personas. El confinamiento lo que reduce es el número de contactos que tiene cada persona, así como el tiempo de interacción y exposición a casos positivos y por tanto es una herramienta eficaz desde el punto de vista epidemiológico. Se estima que solo en la Comunidad Valenciana el confinamiento ha salvado 40000 vidas. Los modelos más recientes demuestran que el confinamiento durante la primera oleada probablemente salvó la vida a 450000 personas en España y hasta 3,1 millones en el mundo (3).

2.1.2. ¿Por qué la primera ola fue más severa en unos países que en otros?

El número de importaciones por sí solo es difícil que explique las diferencias que vemos entre países. Hay un componente de azar, pero países como Alemania con nodos de comunicación como Frankfurt han sufrido una epidemia menos severa que Italia o España. Esta es una pregunta difícil de responder pues múltiples factores influyen en el control epidémico incluyendo la disponibilidad de un plan y recursos para respuesta pandémica integral, el diseño del sistema de salud y de la vigilancia epidemiológica o la estructura de edad y factores de riesgo subyacentes de las poblaciones. Sin embargo, parece importante considerar cómo se realizó la vigilancia epidemiológica en Alemania comparado con España o Italia.

España e Italia siguieron en un primer momento las recomendaciones de la OMS de quién cualificaba como caso (persona con síntomas respiratorios, fiebre, procedente de una zona de riesgo) y por tanto a quién se debía testar. Esta definición de caso estrecha estaba basada en lo que habíamos aprendido de virus primos-hermanos como el MERS y el SARS-CoV. En esos casos la capacidad de dispersión del virus estaba fuertemente ligado a los síntomas. Por lo tanto, su contención podía realizarse diagnosticando los casos con síntomas compatibles. La realidad de COVID-19, como veremos luego, es que hay un gran número de casos asintomáticos con capacidad de transmitir y que la transmisión se da la mayoría de las veces antes de los síntomas. Por tanto, la presunción, que SARS-CoV-2 se comportaría como otros coronavirus, hizo que el virus entrara en los hospitales, residencias de mayores y otros lugares críticos sin ningún tipo de control.

Por tanto, la aproximación convencional de que el diagnóstico en el hospital sirve a la vez para identificar casos y cortar las cadenas de transmisiones se ha demostrado errónea y nos llevó a una transmisión comunitaria descontrolada del virus.

¿Qué hicieron diferentes países como Alemania? Probablemente su control de la epidemia tuviera un componente de azar (la mayoría de las infecciones no producen casos secundarios) pero también realizó una aproximación a la vigilancia epidemiológica diferente que, en este caso, se adapta mejor a las características del virus.

2 / Maurano, M. T., Ramaswami, S., Westby, G. et al. Sequencing identifies multiple, early introductions of SARS-CoV2 to New York City Region. medRxiv: the preprint server for health sciences, 2020.04.15.20064931. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20064931>

3 / Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>

Alemania, desde muy al principio de la epidemia, adoptó una estrategia de pruebas masivas a todo aquel que presentaba síntomas independientemente de la definición de caso de la OMS. Esto lo consiguió por la sinergia de dos factores. Por una parte, Alemania tiene una gran industria biotecnológica capaz de producir un gran volumen de kits diagnósticos. De tal manera que Alemania podía usar el diagnóstico como herramienta de vigilancia epidemiológica comunitaria mientras que países como España o Italia tenían problemas incluso para diagnosticar a los pacientes que entraban en los hospitales. Por otra parte Alemania tenía un plan de preparación para alertas epidémicas que ha adaptado rápidamente a SARS-CoV-2 (4). Esta diferencia en la filosofía del control inicial del virus se ve reflejada en el perfil de edad de los casos detectados en Alemania comparado con España. Si bien esta reacción solo puede entenderse por el hecho de un esfuerzo anterior de muchos años realizado por este país, que fue crucial para estar mejor preparado para afrontar esta inesperada pandemia.

Alemania Julio 2020

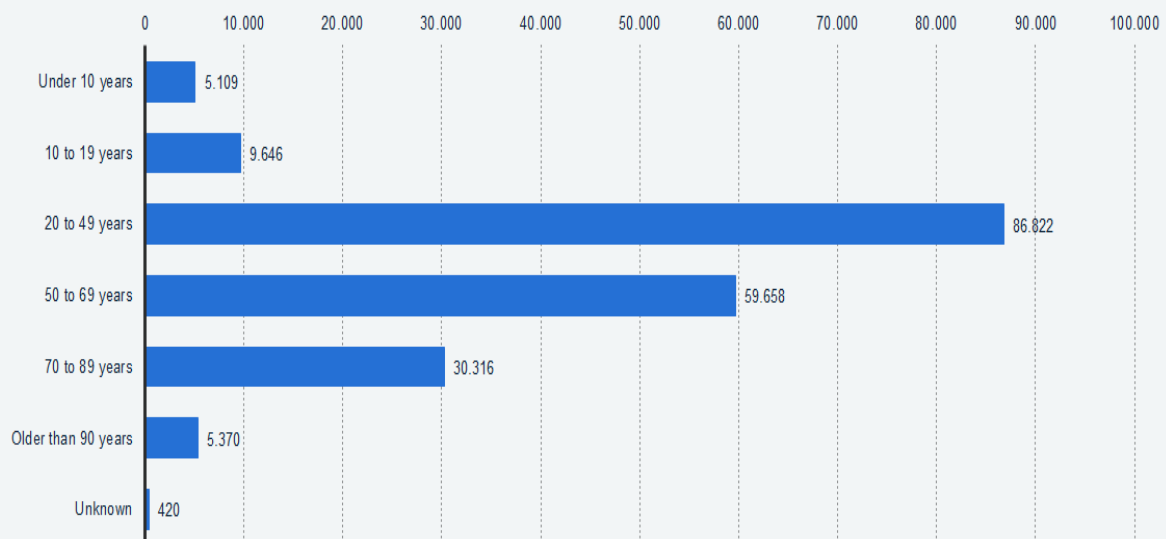


Figura 2.1. Tomado de <https://www.statista.com/statistics/1105465/coronavirus-covid-19-cases-age-group-germany/> (5). **Note:** Germany; as of July 8, 2020. Further information regarding this statistic can be found on page 8. **Sources:** Robert Koch-Institut; [ID 1105465](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Ergaenzung_Pandemieplan_Covid.pdf?__blob=publicationFile)

4 / Ergänzung zum Nationalen Pandemieplan – COVID-19 – neuartige Coronaviruserkrankung. Robert Koch Institut. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Ergaenzung_Pandemieplan_Covid.pdf?__blob=publicationFile

5 / Number of coronavirus (COVID-19) cases in Germany in 2020, by age group and gender. Statista. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1105465/coronavirus-covid-19-cases-age-group-germany/>

Distribución de casos confirmados, hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos por grupos de edad

Fecha: 22 de abril de 2020

Datos de Sanidad obtenidos del análisis sobre 148.107 casos notificados con información de edad y sexo.



Figura 2.2. Tomado de (6) En España se detectaban casos mucho más mayores porque eran los que acudían al hospital. Hoy sabemos que hay un gran número de infecciones entre los jóvenes (como refleja la gráfica de Alemania) y que el control epidémico depende fuertemente de la detección de casos en todas las categorías de edad incluyendo jóvenes y asintomáticos. A continuación, describimos lo que sabemos sobre la capacidad de transmisión del virus.

2.1.3. ¿Cuál es la forma de transmisión del virus?

Autores: Iñaki Comas y Xavier Querol

La naturaleza de la forma de transmisión del coronavirus se ha sometido a un intenso debate científico casi desde el principio de la epidemia. Por ejemplo, la gripe o la tuberculosis son enfermedades de transmisión aérea que lo hacen sobretodo en pequeñas gotas que se quedan suspendidas en el aire (7) hasta 3 horas con propiedades infectivas en estudios específicos del SARS-CoV-2 (8), conocidos como aerosoles. Estos aerosoles se emiten al respirar, toser, estornudar, hablar, cantar, con más emisión cuanto más intensas son estas actividades (9). Los virus y bacterias emiten en estos procesos inmersos en microgotas desde 1 a 300 micrómetros, las más gruesas (gotas de Flugge) se depositan rápidamente y a corta distancia (de ahí la distancia de seguridad de 1.5, 2.0 m, o incluso 8 m si se realiza deporte). Las inferiores a 5 micrómetros, como se ha dicho, se pueden

6 / <https://www.rtve.es/noticias/20200422/perfil-enfermos-coronavirus-espana/2010608.shtml>

7 / Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12(11): 1657.

8 / van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

9 / Johnson, G.R., Morawskaa, L., Ristovski, Z. D. et al. Modality of human expired aerosol size distributions. *Journal of Aerosol Science.* 2011; 42, 839-851. Accesible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021850211001200>

mantener suspendidas en el aire, como aerosoles, y ello permite que sin contacto directo persona a persona te puedas infectar al respirar dichos aerosoles. Hay que resaltar que, aunque la carga vírica de un partícula de 300 micrómetros es elevada (gotas de Flugge que pueden infectar al interceptar un interlocutor), por cada partícula de 300 micrómetros probablemente se emiten 500 de 10 micrómetros (10). Esta vía se conoce como transmisión aérea ('airborne'). En el caso de los coronavirus, en particular SARS-CoV-2, se distinguen tres tipos de transmisión, la aérea por aerosoles, las de intercepción por gotas de Flugge y por contacto (fomite). Inicialmente la OMS no asumía una importancia relevante para la transmisión por aerosoles, posteriormente asumió la posibilidad, y los estudios actuales que se están publicando indican que esta es muy relevante. Por tanto, la transmisión se puede producir por contacto cercano entre personas, pero sobretudo en interiores, con mala ventilación (renovación de aire interior por exterior), con más de una hora de exposición y en entornos familiares y de amistades (informe OMS de Febrero del 2020, en donde se indica que este es el escenario que explica la mayor proporción de infecciones en los rastreos realizados en China (11)). Todo ello apunta a una relevancia importante de los aerosoles en la transmisión de este virus, como también lo indican estudios recientes (8, 12, 13, entre otros). Un estudio con especial evidencia en una iglesia de Washington donde se realizaban prácticas en un coro la mitad de los asistentes se contagiaron a partir de un caso que era positivo (14).

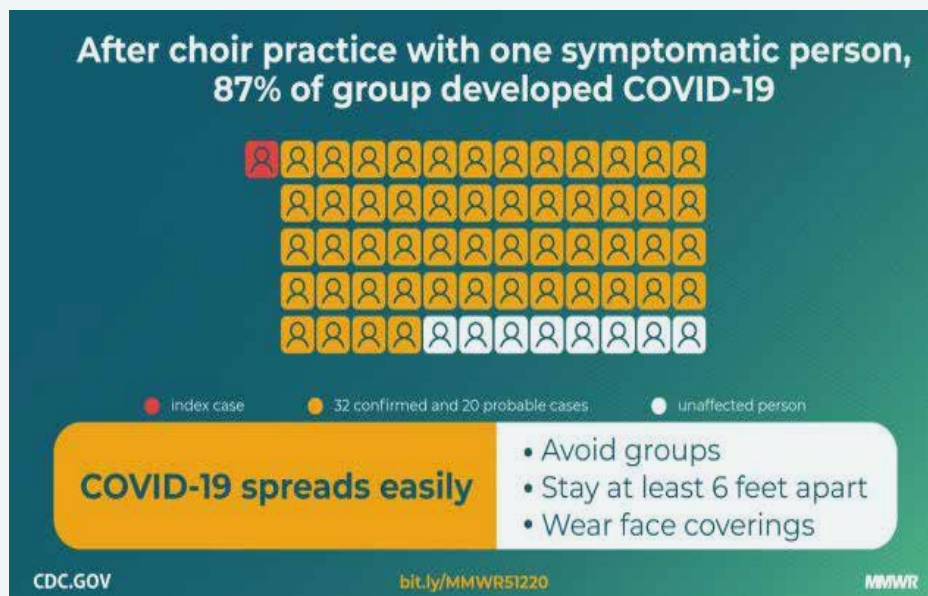


Figura 2.3. "Data available for free at CDC.gov" y "References of CDC does not constitute his endorsement or recommendation by the U.S. Government, Department of Health and Human Services, or Centers for Disease Control and Prevention." Material realizado por CDC Center for Diseases Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/other/agencymaterials.html>

10 / Tang, S., Mao, Y., Jones, R.M. et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environment International*, 2020; 144: 106039.

11 / WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Accesible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

12 / Tang, S., Mao, Y., Jones, R.M. et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environment International*, 2020; 144: 106039.

13 / Chen w., Zhang n., Wei j., Yen H.L. Short-range airborne route dominates exposure of respiratory infection during close contact. *Building and Environment*. 2020: 176, 2020, 106859. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.106859>

14 / Hamner, L., Dubbel, P., Capron, I. et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:606–610. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>

Estudios en condiciones controladas de laboratorio por ejemplo han mostrado que el virus puede mantenerse en el aire por horas (15,8) y puede ser detectado en hospitales (16). Ésta y otras evidencias llevaron a 239 científicos y científicas a pedir a la OMS que reconsiderará la evidencia y declarará la transmisión aérea como posible en una primera carta y como relevante en cuanto a proporciones de infectado en una segunda (17,18). La distinción es importante. La distancia física de un metro y medio no sería suficiente para evitar la transmisión. Deberían mejorarse los sistemas de circulación del aire, sobretodo incrementando la ventilación (introducción continua de aire exterior, aplicación de filtros especiales a aires acondicionados y circuitos de aire centralizado, para evitar la recirculación del virus, y en casos de trabajo en ambientes cerrados la necesidad de usar FFP2/ N95. En este gráfico se representan las diferentes vías de infección. En los primeros meses de la pandemia se asumía que SARS-CoV-2 se presentaba en partículas (mal llamadas en ese momento, como 'grandes gotas') de $>5\mu\text{m}$ de diámetro y apenas podía alcanzar un metro o dos de distancia (19). Hoy conocemos que el tamaño 'de corte' para diferenciar entre aerosoles y gotas NO es $5\mu\text{m}$, sino $100\mu\text{m}$.

Vías de transmisión

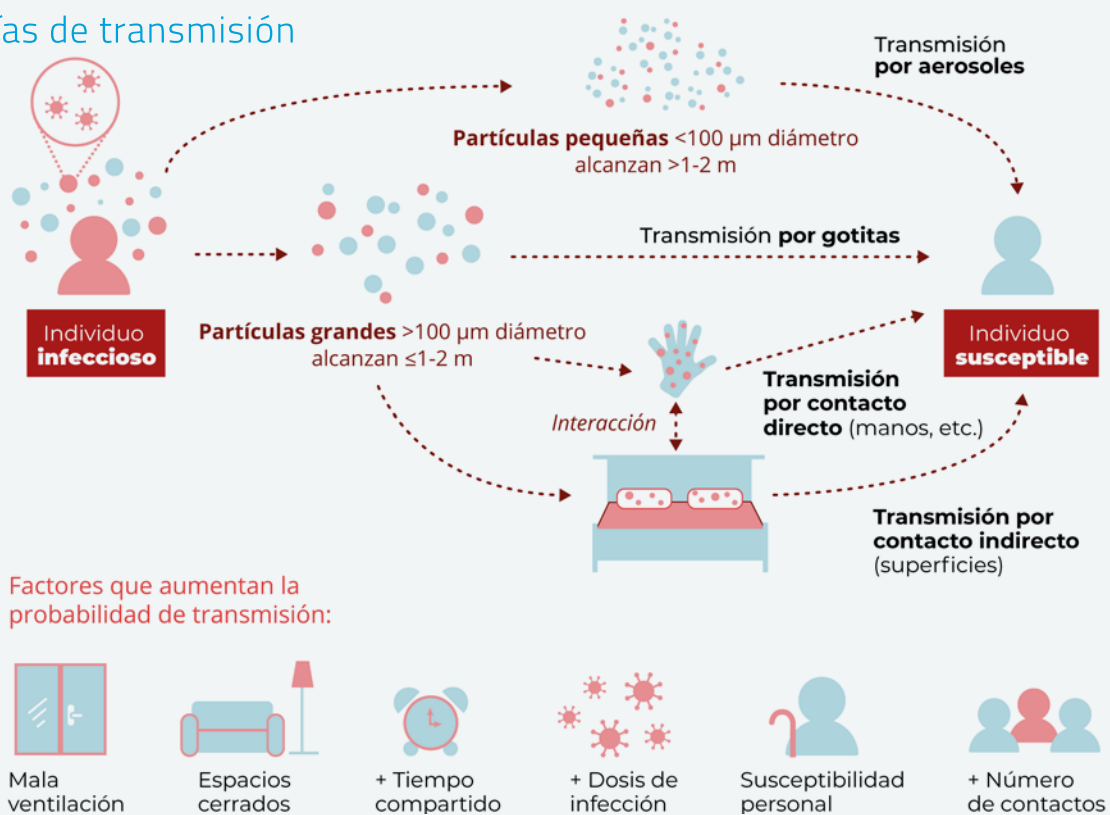


Figura 2.4. Rutas de transmisión del virus. Elaboración propia.

15 / Stadnytskyi, V., Bax, C.E., Bax, A., Anfinrud, P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(22):11875-11877. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>

16 / Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y. et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature. 2020; 582, 557–560. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>

17 / Morawska, L., Milton, D.K. It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19, Clin Infect Dis (2020), ciaa939. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>

18 / Mandavilli, A. 239 Experts With One Big Claim: The Coronavirus Is Airborne. The New York Times. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/07/04/health/239-experts-with-one-big-claim-the-coronavirus-is-airborne.html>

19 / Otter, J. A., Donskey, C., Yezli, S. et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. J Hosp Infect. 2016;92(3):235-250. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.027>

Una carta posterior puso en duda algunas de las observaciones y cuestiona la transmisión aérea como una ruta principal de transmisión (20). Queda claro hoy en día que en espacios cerrados y mal ventilados la probabilidad de transmisión aérea es mucho mayor y por tanto las políticas de prevención deben adaptarse a esas circunstancias. Así fue reconocido por la OMS el 9 de Julio de 2020 (21). También es importante resaltar que la infección depende también del tiempo que se ha estado en contacto, de la dosis de infección y de la susceptibilidad de cada persona. En cualquier caso, el principio de prudencia y los estudios que se están llevando a cabo aconsejan el uso de mascarilla, particularmente en espacios cerrados.

2.1.4. ¿Cuándo se transmite el virus durante la infección?

Varios estudios indican que una parte importante de los pacientes infectados que han transmitido el virus (44% de los eventos analizados), lo han hecho durante el periodo pre-sintomático (hasta 2-3 días antes de mostrar los primeros síntomas). De hecho, parece que la mayor capacidad infectiva se alcanza justo antes de mostrar los primeros síntomas. Esto tiene implicaciones a la hora de controlar los brotes, como decíamos anteriormente, ya que estos individuos son capaces de transmitir el virus antes de que el sistema de salud los haya detectado. Lo que sugiere que los sistemas de monitoreo deberían incluir este criterio a la hora de evaluar eventos de transmisión, para lograr contener los brotes de una forma más efectiva (22).

Desde el inicio de la pandemia se han notificado casos de pacientes que obtienen un resultado positivo tras su completa recuperación. Se ha observado como algo común en hasta el 30% de los pacientes. Aunque resulte alarmante el hecho de que algunos pacientes, días o semanas después de recibir el alta hospitalaria, den positivo en la prueba de PCR, es un dato que debemos manejar con cautela. Lo que representaban esos casos no estaba claro en los primeros días de la epidemia: ¿reinfecciones?, ¿una infección mal resuelta con un reservorio donde se esconde el virus?, ¿detección de material genético no infectivo? Hasta la fecha, la mejor evidencia proviene de Corea del Sur, donde se realizó el seguimiento de 285 de estos pacientes y sus contactos. Tras el estudio epidemiológico y el testado de los contactos, se concluyó que ninguno de los analizados era positivo, indicando así que los pacientes con resultado de PCR positiva persistente no son contagiosos, y los restos del virus detectados habían perdido su capacidad infectiva, por lo que ya no era viable (23).

2.1.5. Superdispersores: ¿individuos o eventos?

Al contrario que en otras enfermedades infecciosas, el evento de superdispersión es común y podría estar detrás del éxito inicial del virus. ¿En qué consiste la superdispersión? El término hace referencia a que unos pocos infectados son capaces de infectar a un gran número de personas, mientras que la gran mayoría no transmite el virus. En el caso del coronavirus se estima que un 10% de los infectados contribuye a un 80% de las transmisiones.

20 / Richard et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nature communications*, 2020, 11, 3496, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>

21 / Department of Communications, WHO Global. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. World Health Organization. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.3 [Internet]. 2020. Disponible en: [file://svm-vdi-pro/vdi_users_1\\$/02240964M/Downloads/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-eng%20\(1\).pdf](file://svm-vdi-pro/vdi_users_1$/02240964M/Downloads/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-eng%20(1).pdf)

22 / He, X., Lau, E.H.Y., Wu, P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26, 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

23 / Korea Centers for Disease Control and Prevention. KCDC- Press Releases. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>

Si bien es una palabra con la que cada vez estamos más familiarizados, es importante cuestionarse: ¿quién es el superdispersor, el evento o el individuo? Identificar a un individuo como superdispersor puede llevarnos, prejuiciosamente, a suponer que, o bien actúa deliberadamente, o bien lleva una vida con prácticas de riesgo. En realidad, hay múltiples explicaciones. Por ejemplo, hasta un 40% de los casos son asintomáticos y por tanto pueden transmitir inadvertidamente. Alternativamente, si hay una persona a la que el sistema no ha detectado o no ha podido aislar, el problema es del sistema. Por eso un gran evento de dispersión va más allá de la persona en concreto pues está influenciado por factores amplificadores. Esto se remonta a los tiempos del famoso paciente 0 del VIH en Estados Unidos que luego no lo fue (24).

Pero lo cierto es que no disponemos de evidencias sobre características comunes de los potenciales superdispersores, ya que de hecho muchos transmisores son asintomáticos o presintomáticos. Sin embargo, sí tenemos evidencias de que el contagio masivo se presenta bajo circunstancias comunes. Nos referimos, sobre todo, a la presencia de personas infectadas en espacios cerrados y en contacto continuo con otras personas. De ahí que resulte más correcto hablar de eventos superdispersores que amplifican la probabilidad de dispersión del virus. En la imagen un evento de superdispersión ocurrido en un restaurante en China. El espacio cerrado, unido al gran número de personas y el contacto cercano y continuado contribuyó a un brote de diez casos. El caso índice era asintomático y por tanto no era consciente de estar infectado. En este caso además la dirección del aire acondicionado contribuyó a la dispersión del virus y a incrementar las probabilidades de infección en determinadas zonas del establecimiento.

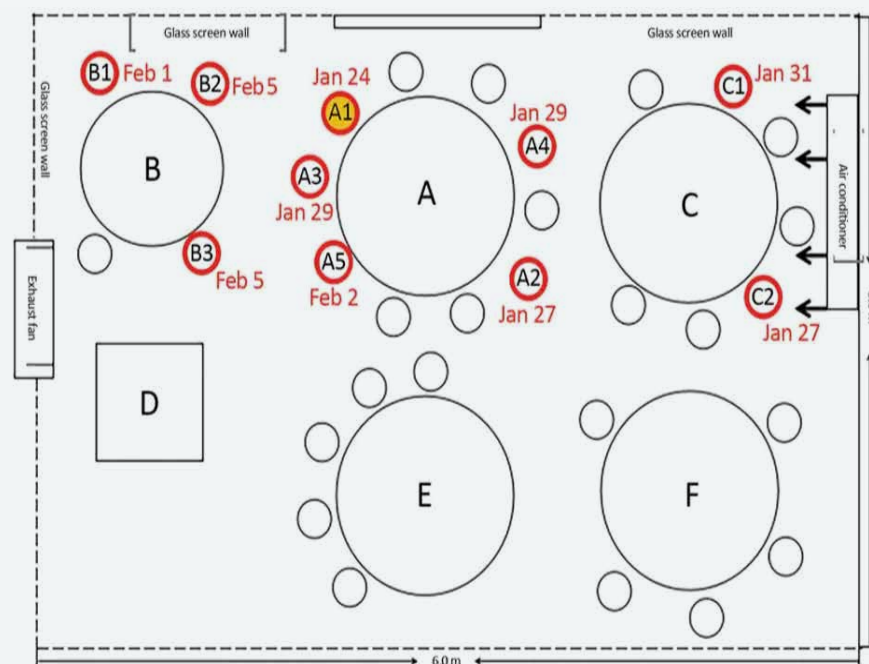


Figura 2.5. Tomado de Lu et al. (2020) <https://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200764> (25). "Data available for free at CDC.gov" y "References of CDC does not constitute his endorsement or recommendation by the U.S. Government, Department of Health and Human Services, or Centers for Disease Control and Prevention."

24 / Worobey, M., Watts, T., McKay, R. et al. 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature*.2016;539, 98–101. <https://doi.org/10.1038/nature19827>

25 / Lu, J., Gu, J., Li, K. et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020, Apr 2;26(7), 1628-1631. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200764>

Actualmente, dadas las dificultades para detectar todas las personas capaces de transmitir que desarrollaremos más adelante, una estrategia preventiva eficaz es la de evitar situaciones de riesgo e imponer donde sea posible la ventilación, la distancia de seguridad y las mascarillas en espacio público y sobretodo en los espacios cerrados.

2.1.6. ¿Dónde se transmite el virus?

Por lo general, la transmisión tiene lugar principalmente en espacios cerrados en los que existen contactos próximos y gran cantidad de personas. Cualquier actividad que se asocie con una respiración agitada también puede representar un riesgo para la transmisión el virus. Por ejemplo, en un gimnasio tuvo lugar un brote entre los asistentes a una clase de zumba, pero no entre los de yoga y pilates, a pesar de que compartían espacio. Revisando una recopilación de los brotes mejor conocidos, podemos observar que la mayoría se dan en lugares interiores de muy diversa índole (desde centros religiosos hasta cruceros y residencias de estudiantes). Lugares en los que suele producirse una alta aglomeración de gente o con un uso compartido de zonas comunes por multitud de personas. En una recopilación de los brotes más conocidos podemos observar que la mayoría de ellos se dan en lugares interiores de muy diversa índole (desde centros religiosos hasta cruceros y residencia de estudiantes) en los que se producía una alta aglomeración de gente o con un uso compartido de zonas comunes por multitud de personas (26). Base de datos de brotes actualizada (27).

2.1.7. ¿Pueden transmitir el virus los individuos asintomáticos? ¿Cuándo se transmite el virus?

En relación a la capacidad de trasmisión y 'cuándo' es capaz una persona infectada de transmitir el virus, varios estudios indican que una parte importante de los pacientes infectados que han transmitido el virus (44% de los eventos analizados), lo han hecho durante el periodo pre-sintomático (hasta 2-3 días antes de mostrar los primeros síntomas). De hecho, este estudio muestra que la mayor capacidad infectiva se alcanza justo antes de mostrar los primeros síntomas (22). Es importante de esta categoría de los asintomáticos reales, es decir, los que no presentan síntomas durante el curso de la infección. En cualquier caso, los asintomáticos se estima que representan alrededor de un 20-40% de los infectados, dependiendo del segmento poblacional. Y se ha documentado que sí son transmisores. De hecho, un artículo detallando la transmisión del coronavirus en Wuhan (28) durante la ola inicial demuestra que alrededor de un 87% de casos eran asintomáticos (estima mínima de 57%) y que son clave en la transmisión del coronavirus. Por tanto, hay una evidencia creciente que la transmisión asociada a asintomáticos y a pre-sintomáticos es clave en el 'éxito' del SARS-CoV-2.

En el caso del SARS-CoV, la transmisión del virus se asociaba a unos síntomas concretos. Por eso el diagnóstico precoz permitía aislar los casos antes de que transmitieran a individuos sanos. En esta experiencia previa se basó la respuesta inicial de España y otros muchos países a la COVID-19: identificación "pasiva" de casos. Es decir, esperar a que los individuos infectados presenten unos síntomas concretos y acudan a los servicios sanitarios para hacer diagnóstico precoz y a la vez evitar la transmisión. **Sin embargo, con COVID-19 esta estra-**

26 / Leclerc, Q.J., Fuller, N.M., Knight, L.E. et al. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? Wellcome Open Res. 2020; 5:83 <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1>

27 / COVID-19 settings of transmission – database. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/16wtnHe4hM6I7TFHXVpLXY8R4GAUzAJ-7NWbKIVvsVuA/edit#gid=0>

28 / Hao, X., Cheng, S., Wu, D. et al. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. Nature (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2554-8>

tegia no es válida, puesto que existe un periodo presintomático de unos varios días y hay un alto porcentaje de casos asintomáticos. Todos ellos son capaces de transmitir antes de que los detecte el sistema de salud. De ahí la importancia de adoptar una búsqueda activa de casos durante la desescalada. Dicho de otro modo, plantear una estrategia basada en la tríada: test, seguimiento y aislamiento (test, trace, isolate) y así detener las cadenas de transmisión antes de que el número de casos secundarios sea tan grande que no se puedan trazar. Esto último es lo que ocurrió en la primera oleada de la pandemia.

Sin embargo, esta estrategia sólo es válida mientras el número de contagios sea bajo. Cada caso tiene entre 5 y 10 contactos que estudiar (como mínimo). Esto hace que el número de contactos totales aumente rápidamente a dimensiones incontrolables. Por tanto, la acción individual ciudadana de distanciamiento social y adopción de medidas de protección es esencial para mantener el número de contagios bajos. En ese sentido, recientemente se ha publicado la primera evidencia robusta sobre la efectividad de la distancia social y las mascarillas (29).

2.1.8. ¿Son infecciosas las personas que han dado positivo tras haber sido dadas de alta?

Desde el inicio de la pandemia se han notificado casos de pacientes que obtienen un resultado positivo tras su completa recuperación. Se ha observado como algo común en hasta el 30% de los pacientes. Aunque resulte alarmante que algunos pacientes, días o semanas después de recibir el alta hospitalaria, den positivo en la prueba de PCR, es un dato que debemos manejar con cautela.

Lo que representaban esos casos no estaba claro en los primeros días de la epidemia. ¿Era reinfección? ¿O quizás una infección mal resuelta con un reservorio donde se esconde el virus? ¿O tal vez detección de material genético no infectivo? Como comentamos con más detalle en la sección 2.1.4, sea cual sea la explicación parece que los pacientes con resultado de PCR positiva persistente no son contagiosos.

2.1.9. ¿Cómo controlamos los brotes después de la primera ola?

Una de las lecciones aprendidas después de la primera ola es la necesidad de mejorar nuestros sistemas de vigilancia epidemiológica y adaptarlos al Siglo XXI y a una enfermedad nueva como es COVID-19. La necesidad de evitar grandes rebrotes implica que debemos ser capaces de detectar y rastrear los pequeños brotes que inevitablemente van a aparecer hasta que dispongamos de una vacuna. La estrategia que ha funcionado en otros países se basa en:

1. Identificación temprana de casos incluyendo pruebas a cualquiera que tenga un síntoma compatible. Idealmente los casos deben tener un resultado de PCR en 24h desde el inicio de síntomas ya que aquí es el pico de la infectividad como hemos visto. Esto permite por una parte un tratamiento mejor de los casos y por otra parte poder rastrear los contactos antes de que tengan posibilidad de transmitir.

29 / Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

2. Foco en la atención primaria y no en los hospitales. Muchos de los casos que serán diagnosticados en realidad serán negativos, dado que alrededor del 5% de la población española ha estado o está infectada muchas de las sospechas no se corroborarán. Identificando esos casos en atención primaria sacamos el coronavirus de los hospitales donde un tratamiento inadecuado del control de la infección y la presencia de casos no advertidos han convertido a la población sanitaria en una con las mayores tasas de incidencia. Atención primaria además agiliza el diagnóstico acercándolo al ciudadano y permite el rastreo de contactos.
3. Estudio de contactos a los casos positivos y rastreo y seguimiento de esos contactos. Este punto es muy importante pues es el que nos permitirá cortar las cadenas de transmisión antes de que se desborde el sistema. Mientras el sistema sea capaz de identificar la fuente de infección de casos e identificar a sus contactos no hará falta entrar en medidas de confinamiento. El modelo a seguir es el de otras enfermedades infecciosas y particularmente, por su similitud, el de la tuberculosis donde el estudio de contacto es mandatorio. Los casos se identifican en el centro de salud y se les realiza una encuesta epidemiológica generalmente por enfermeras o enfermeros. Esta información es transmitida a salud pública donde los equipos de vigilancia epidemiológica identifican a los contactos, los remiten al centro de salud. A su vez la información del caso índice permitirá rastrear dónde se infectó e identificará nuevos contactos. Un ejemplo de modelo para tuberculosis recientemente propuesto para SARS-CoV-2 se puede consultar aquí (30).
4. Todo caso identificado como positivo y sus contactos directos deben ser aislados hasta que se obtenga un resultado negativo que permita asegurar que esos casos no van a generar más casos secundarios. Salud pública les hará un seguimiento. Dada la tremenda casuística de los casos, por ejemplo, migrantes ilegales que no quieren acceder al sistema sanitario por miedo, este tipo de trabajo debe ser realizado por profesionales de salud pública.

Estos sistemas de TTI (trace, test, isolate de sus siglas en inglés) es lo que ha permitido acotar los brotes en aquellos países que han tenido más éxito en controlar la información (31). Esto ha hecho que países como Japón que estuvieron expuestos a la epidemia muy pronto pudieran controlar sus brotes. La estrategia japonesa se encuentra resumida en este documento (32). Sin embargo, es importante recalcar que el número de contactos que se pueden seguir es limitado y por tanto el sistema solo funcionará si la transmisión comunitaria se mantiene en niveles bajos de tal manera que se pueda hacer un estudio detallado de todos los casos. Para escalar el estudio de contactos se necesitará aplicaciones como las que están desarrollando diferentes instituciones que faciliten recoger la información de los contactos y de los lugares de exposición para identificar focos de transmisión usando herramientas digitales.

30 / Bellmunt, J.M., Caylà, J.A., Millet, J.P. Estudio de contactos en infectados por SARS-CoV-2. El papel fundamental de la Atención Primaria y de la Salud Pública. *Semergen*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.001>

31 / McCurry, J. Test, trace, contain: how South Korea flattened its coronavirus curve. *The Guardian*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/23/test-trace-contain-how-south-korea-flattened-its-coronavirus-curve>

32 / Shigeru OMI, Hitoshi OSHITANI. Japan's COVID-19 Response. (2020/6/1). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.mofa.go.jp/files/100061341.pdf>

2.2. Epidemiología genómica para rastrear la transmisión

Iñaki Comas y Álvaro Chiner Oms

En el momento que salud pública detecta casos que no puede rastrear implica que la transmisión comunitaria está descontrolada y en ese caso se recomiendan medidas de confinamiento parcial o total. Esto es lo que se vio en Madrid la semana del 9 de Marzo o lo que hemos visto en menor escala en el Segrià durante el verano de 2020. Nuestros sistemas de vigilancia se deben adaptar para identificar tempranamente la transmisión local pero también para permitir reconstruir el curso de la epidemia según se desarrolla y establecer un relato de lo que ha pasado en retrospectiva. Más allá de las herramientas puramente epidemiológicas existen aproximaciones moleculares que permiten el rastreo del virus o incluso la identificación de grupos y patrones de transmisión.

En los últimos años se ha dado la confluencia entre dos aspectos que están cambiando la epidemiología tal y como la conocemos. Por una parte, ahora tenemos acceso al genoma de los organismos patógenos a un precio asequible lo que nos permite usarlos para vigilancia epidemiológica a escala poblacional. El genoma además nos da un grado de resolución máximo que en según qué patógenos nos permite determinar grupos de transmisiones e incluso las relaciones entre ellos. Acoplado a la posibilidad de secuenciar prácticamente en tiempo real y de unificar datos genómicos y epidemiológicos en los análisis, esto ha llevado a la emergencia del campo de la epidemiología genómica (33).

En SARS-CoV-2 estas herramientas se han desplegado como nunca antes y han permitido establecer un mapa de la diseminación del virus por el mundo desde que apareció por primera vez en China hasta hoy. Este mapa está construido por secuencias generadas por grupos de todo el mundo y no es sorprendente que reproduce las rutas de movilidad de las personas en un mundo global. Además, la resolución del genoma es suficientemente buena como para reconstruir las epidemias a escalas locales. Valgan como ejemplo los estudios llevados a cabo en Reino Unido (34), el llevado a cabo en un hospital de Sudáfrica (35), para resolver un brote nosocomial que implicó a 119 individuos entre pacientes y personal sanitario, o el desarrollado en el estado de Victoria (Australia) o la ciudad de Nueva York, (36), donde se utilizó para trazar la cadena de transmisión del virus en la región, incluyendo casi un millar de individuos infectados. Lo verdaderamente importante de este tipo de investigaciones es que son capaces de dotar de información valiosa a las autoridades de Salud Pública, para que puedan adoptar medidas de control de la transmisión del virus. El comentario de Carl Zimmer (37) y las infografías del NYT y otra del país (38,39) ofrecen información muy relevante.

33 / Gardy, J., Loman, N. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet.* 2018;19, 9–20. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.88>

34 / Rivett, L., Sridhar, S., Sparkes, D. et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife.* 2020;9:e58728. <https://doi.org/10.7554/eLife.58728>

35 / Lessells, R., Yunus Moosa, Y., de Oliveira, T. Report into a nosocomial outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID 19) at Netcare St. Augustine's Hospital. KRISP. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.krisp.org.za/manuscripts/StAugustinesHospitalOutbreakInvestigation_FinalReport_15may2020.pdf

36 / Gonzalez-Reiche, A. S., Hernandez, M. M., Sullivan, M. J. et al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. *Science.* 2020;369(6501):297-301. <https://doi.org/10.1126/science.abc1917> <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/28/science.abc1917?rss=1>

37 / Zimmer, C. Most New York Coronavirus Cases Came From Europe, Genomes Show. *The New York Times.* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/04/08/science/new-york-coronavirus-cases-europe-genomes.html>

38 / Corum, J., Zimmer, C. How Coronavirus Mutates and Spreads. *The New York Times.* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/30/science/coronavirus-mutations.html>

39 / Ansede, M., Galocha, A., Zafra, M. ccu cgg cgg gca Las doce letras que cambiaron el mundo. *El País.* [Internet]. 2020. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080_203445.html

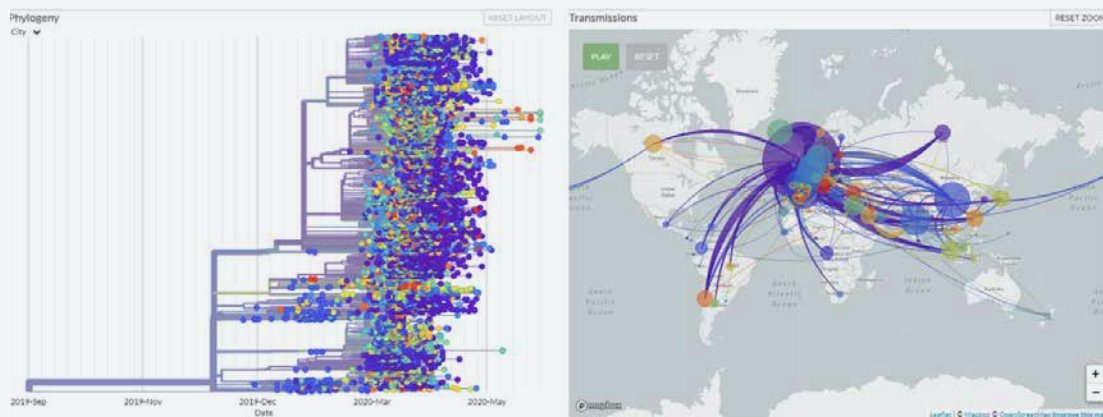


Figura 2.6. Tomada de nextstrain.org <https://nextstrain.org/ncov/global>

En España se ha organizado un consorcio para usar la secuencia del genoma del coronavirus de veinte mil pacientes para entender cómo el virus llegó a nuestro país y sus patrones de transmisión, que coordina el CSIC a través del investigador Iñaki Comas, del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV) (<http://seqcovid.csic.es/>) (40). Actualmente el consorcio está compuesto por más de 50 grupos de todo el país, la mayoría de ellos hospitales. Si bien todavía se está en fase de análisis queda claro que la epidemia en España no fue iniciada por un "paciente 0" como era de esperar y que ha habido un gran intercambio de casos con países de nuestro entorno. Las actualizaciones pueden ser consultadas en la versión española de la herramienta NextSpain (41).

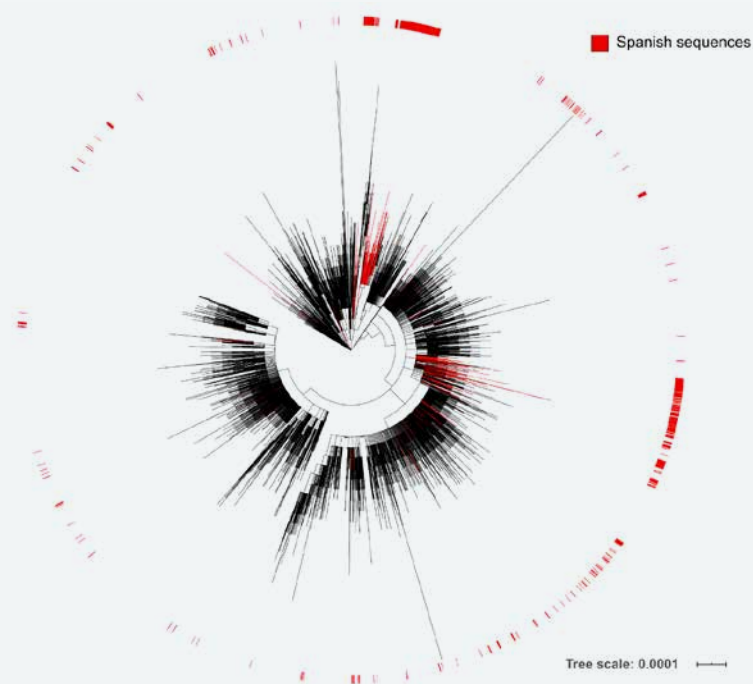


Figura 2.7. Material generado por consorcio SeqCOVID (CSIC), creada desde software libre, sin derechos reservados. Múltiples introducciones del coronavirus en España cuando se pone en un contexto global. Fuente: **consorcio SeqCOVID** para la Epidemiología Genómica de SARS-CoV-2, <http://seqcovid.csic.es/>

40 / Comas, I., González, F. SeqCOVID, genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Spain. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://seqcovid.csic.es/>

41 / NextSpain: Spanish site for Nextstrain: Consortium for Genomic Epidemiology of Pathogens. FISABIO Sequencing and Bioinformatics Service. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://seqcovid.csic.es/nextspain/>

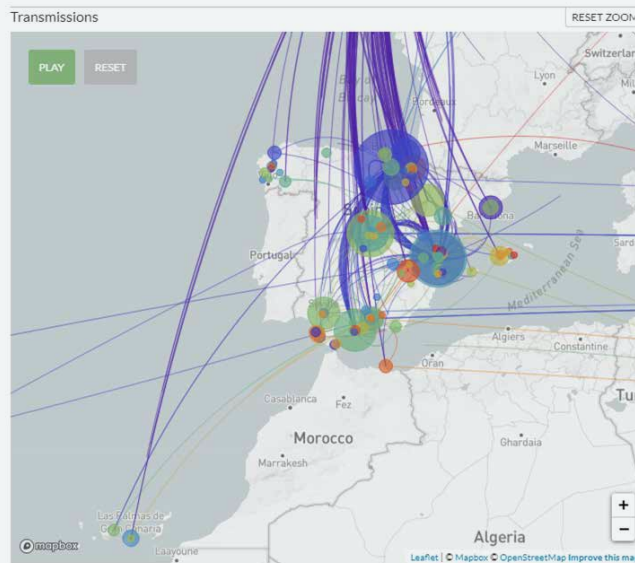


Figura 2.8. NextSpain a día 14/07/2020 refleja el movimiento del virus en España a principios de Marzo de 2020. [Material generado por consorcio SeqCOVID, creada con software libre (NextSpain y NextStrain), sin derechos reservados]

2.2.1. ¿Cómo se inició la pandemia en España?

España es uno de los países que más contribuye con secuencias del coronavirus del mundo. En el informe **'Una perspectiva genómica de la pandemia: lecciones en salud pública'** publicado por Digital.CSIC (<http://hdl.handle.net/10261/221802>) el consorcio SeqCOVID ha descrito los primeros pasos de la pandemia en España. En dicho informe se describe la entrada y dispersión del coronavirus en España durante la primera ola. Para ello se analizaron un 14% de los casos antes del confinamiento y un 1% de todos los casos de la primera ola.

Lo primero que el análisis revela es que España presenta una diversidad única del virus cuando se compara con el resto de países de la Unión Europea. Como veremos más adelante, esto se debe a la introducción temprana de linajes que se originaron en China al principio de la epidemia y cuya representación en el resto de países europeos es mucho menor. En España, estos linajes tempranos, han sido los mayores motores de la epidemia inicial. La distribución temporal y geográfica de las muestras secuenciadas se puede consultar en (<http://seq-covid.csic.es/microreact/>). Pasamos a describir lo que se observa hasta Septiembre de 2020 siempre teniendo en cuenta que el muestreo de lo que se llama "segunda ola" es todavía limitado.

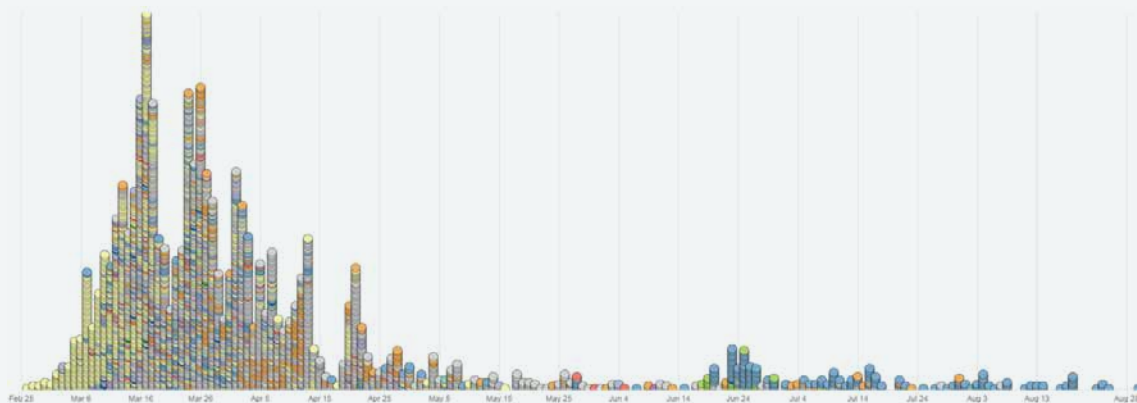


Figura 2.9. Distribución temporal de las muestras analizadas para este informe. Los colores se refieren a los diferentes linajes circulantes (ver descripción más abajo).

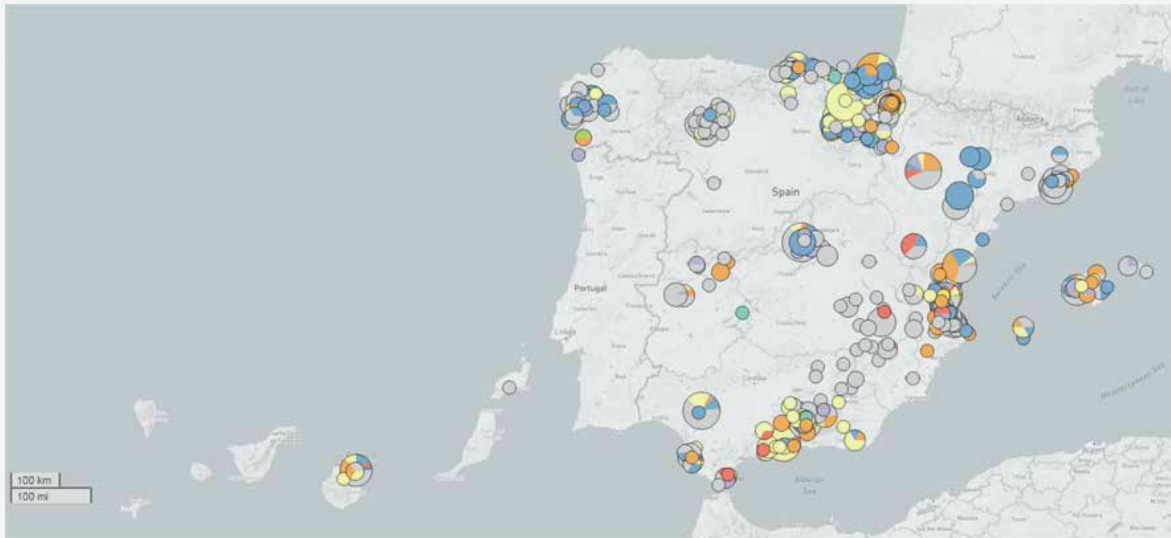


Figura 2.10. Distribución geográfica de las muestras analizadas en el consorcio. Los colores corresponden a diferentes linajes (ver descripción más abajo).

Los diferentes linajes siguen la nomenclatura propuesta por el consorcio de secuenciación inglés y descrito en Rambaut et al. 2020 (42). Aunque existen otros esquemas que se comparan en la siguiente publicación en la que ha participado el consorcio (43). Si bien los linajes no nos dejan ver el grano fino de la dispersión del virus en España sí nos dan una idea de la diversidad y de la importancia temporal de cada uno de ellos. Por ejemplo, el inicio de la epidemia se vio dominado en España por linajes A. Estos linajes son descendientes directos de los primeros que aparecieron en China y representan una diferencia importante con el resto de epidemia de otros países, dominados por linajes más tardíos. Esta información será importante más adelante en el análisis detallado de la epidemia en España.

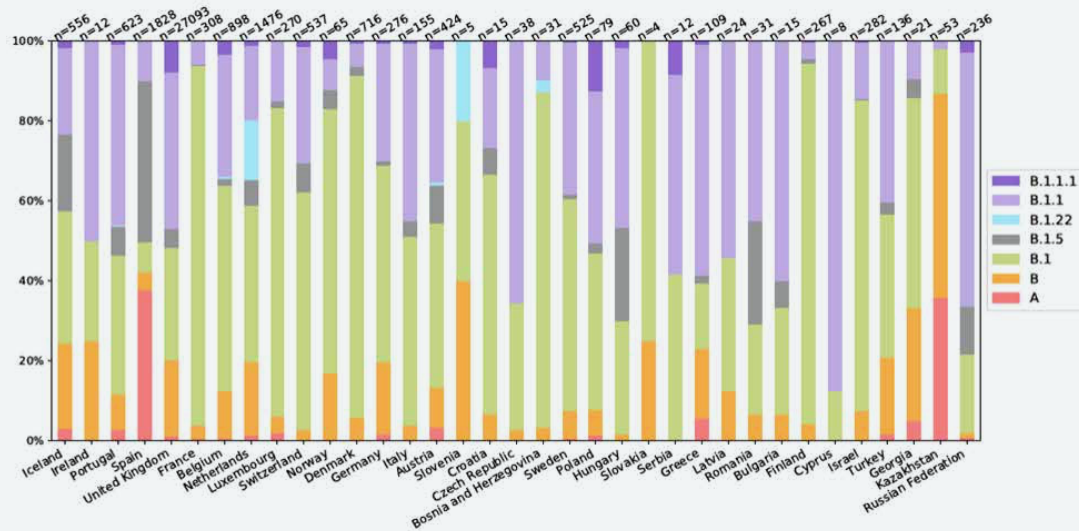


Figura 2.11. Distribución de linajes por país. Se aprecia que en España casi el 40% de las secuencias pertenecen a linajes A. (43)

42 / Rambaut, A., Holmes, E.C., O’Toole, Á. et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 5, 1403–1407 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>

43 / Alm, E., Broberg, EK., Connor, T. et al. WHO European Region sequencing laboratories and GISAID EpiCoV group; WHO European Region sequencing laboratories and GISAID EpiCoV group. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill.* 2020 Aug;25(32):2001410. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001410

La dinámica temporal en España de cada linaje refleja también la importancia relativa de los linajes A comparada con la del Reino Unido, por ejemplo.

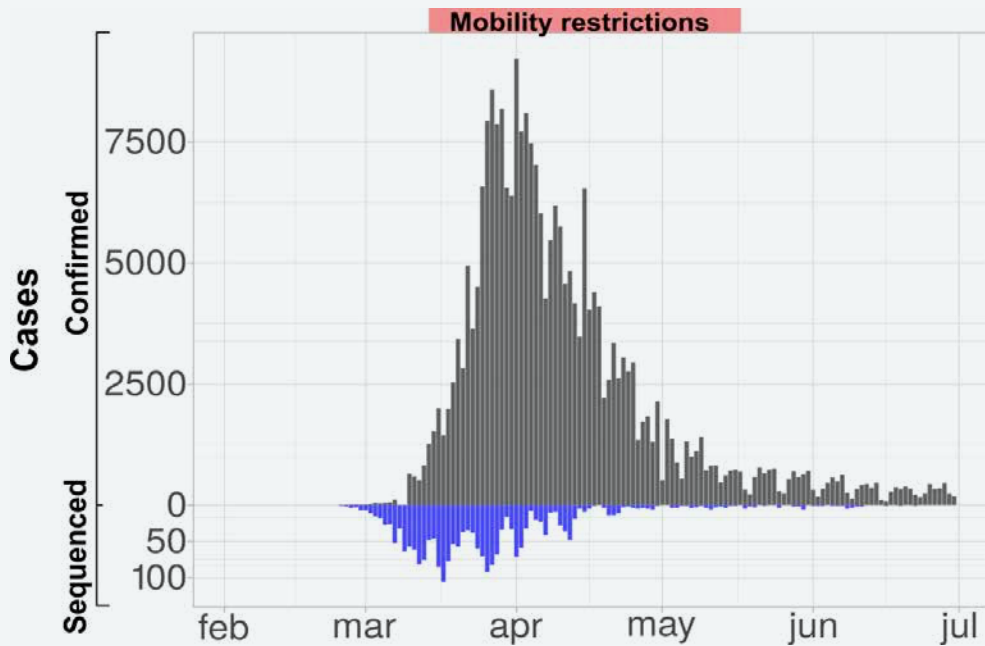


Figura 2.12. Los linajes A tuvieron una mayor representación en la primera ola en España comparada con el Reino Unido. Una situación parecida ocurre con el resto de países de Europa.

2.2.2. Múltiples introducciones contribuyeron al éxito de la epidemia en España

Para los análisis de la primera ola nos basaremos en 2170 secuencias muestreadas principalmente entre los meses de Febrero y Mayo. En la figura se ven los casos confirmados por el Ministerio de Sanidad y los casos secuenciados y que se han podido incluir en el análisis.

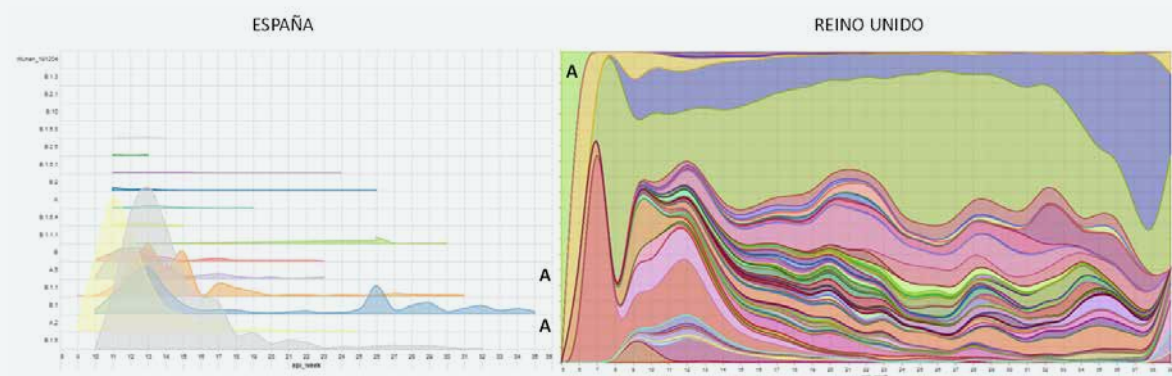


Figura 2.13. Panel superior, número de casos confirmados de COVID-19. Panel de casos inferior, número de casos secuenciados.

El caso más antiguo de COVID-19 en España data de finales de enero. Se trata de un paciente que realizó un viaje Nepal y, tras su regreso a España el 30 de enero, falleció (13/02/2020) a causa de una neumonía de origen desconocido, aunque con sospecha de COVID-19. El caso fue identificado en una autopsia post-mortem ante la sospecha de que el cuadro que padecía el paciente pudiera ser causado por SARS-CoV-2. La carencia de vínculo directo con China impidió la realización de pruebas diagnósticas para la infección por el virus, al no cumplir con los criterios establecidos por el Ministerio de Sanidad en ese momento. Sin embargo, la identificación de un caso temprano no implica que el paciente en cuestión sea el "generador" o "iniciador" de la pandemia en España. De hecho, según los estudios epidemiológicos y nuestros propios análisis este paciente no generó ningún caso secundario. Como se ha observado en otros países, los resultados de nuestros análisis filogenómicos sugieren la existencia de múltiples introducciones independientes del virus en el país.

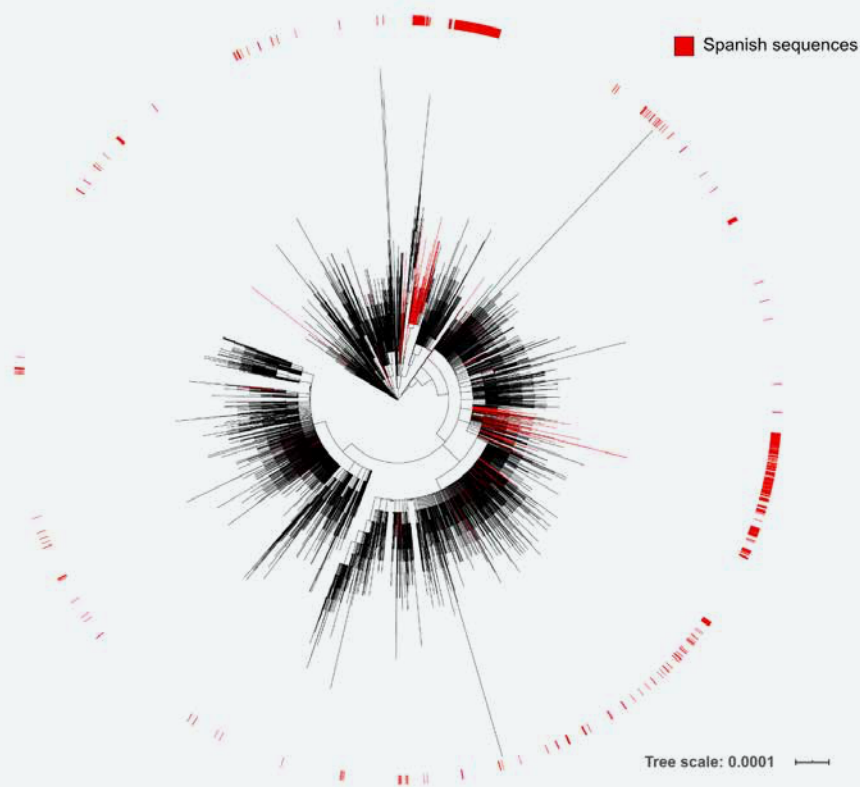


Figura 2.14. Múltiples introducciones del coronavirus en España cuando se pone en un contexto global.

En este sentido, puede observarse en la Figura 2.14. que existen numerosos casos aislados (513) al igual que grupos compuestos solo por muestras españolas (224) o grupos de muestras españolas altamente relacionadas pero que no forman grupos únicos por estar incluidas muestras de otros países entre ellas (30), a lo largo de toda la filogenia conocida del virus. Los 224 grupos con solo muestras españolas concentran aproximadamente el 40% (827 casos) del total de las muestras analizadas hasta la fecha (2170 casos). Muchas de estas agrupaciones corresponden, probablemente, a brotes de transmisión local, siendo imperativo validarlos con información epidemiológica. Aun considerando que no se trata de un estudio poblacional y que el tamaño de la muestra es reducido, el número de casos incluidos en estos brotes potenciales es elevado. La distribución está en concordancia con nuestro conocimiento sobre la transmisión del coronavirus (Figura 2.15.). Si bien hay muchos grupos de dos o tres casos, también es muy común encontrar grupos de más de cinco, incluso de hasta 23 (Figura 2.15). Este dato indica que los eventos de super dispersión tienen un gran impacto en el éxito de la pandemia, como veremos más adelante.

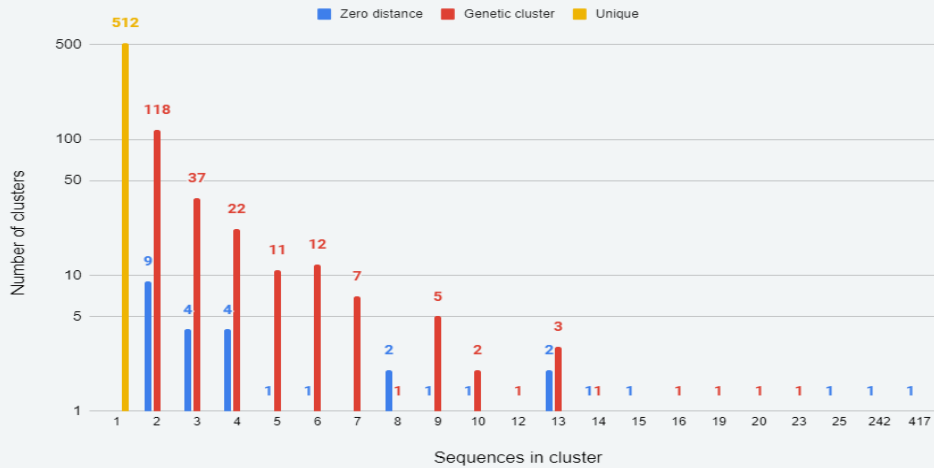


Figura 2.15. Número de agrupaciones detectadas en el dataset. Consideramos que dos muestras están agrupadas si comparten clado filogenético y no hay muestras de otros países. Son, por tanto, muestras estrechamente relacionadas entre sí y del resto de la filogenia. Por lo tanto, pueden representar grupos de transmisión locales si bien se tendría que confirmar con la información epidemiológica.

La presencia de casos únicos del principio de la epidemia, así como de agrupaciones claras, son indicativos del número mínimo de introducciones en el país durante Febrero y Marzo. Para determinarlo analizamos cuántos grupos habían ocurrido antes del 14 de Marzo, fecha del estado de alarma y en la que las fronteras españolas se cerraron.

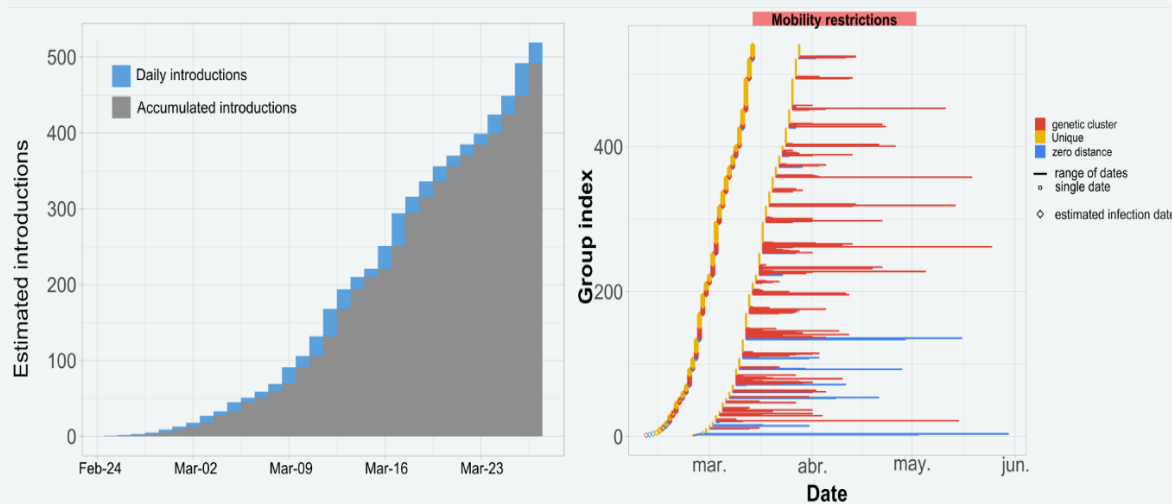


Figura 2.16. Izquierda. Fecha de contagio en el extranjero probable para cada caso que introdujo el virus en España. Se basa en restar 14 días a la fecha diagnóstica a cada caso represente de la introducción. Por lo tanto, la introducción podría haberse dado en un rango desde el momento marcado en el diagrama de barras hasta catorce días después. **Derecha.** Primer caso asociado a cada grupo genético y su fecha probable de infección basada en un tiempo de incubación máximo de 14 días. Se muestran solo los grupos cuya fecha probable de infección se dio antes del inicio del estado de alarma y por tanto compatibles con introducciones del exterior.

Basado en nuestro análisis, un total de 191 grupos genéticos se iniciaron antes del inicio del confinamiento. A estos hay que añadir 328 casos únicos que no están dentro de ningún grupo español y que también se originaron antes del confinamiento. En total podemos definir un total de 519 introducciones. Este número debe ser tomado con cautela, pues el número de secuencias analizadas es mucho menor que el número de casos y, por tanto, representa un valor mínimo. Sin embargo, indica el gran número de importaciones que, con mayor o menor éxito, contribuyeron a la epidemia. Atendiendo a las fechas en las que se dieron las exposiciones las introducciones se aceleraron a partir del 24 de Febrero (Figura 2.16.) y se mantuvieron constantes casi hasta el estado de alarma.

2.2.3. Impacto de las grandes ciudades en la dispersión del virus sobre su área metropolitana y de influencia/Las grandes ciudades como centros de dispersión del virus

El impacto que han tenido las grandes ciudades como centro de dispersión/transmisión del virus hacia las zonas metropolitanas y sus áreas de influencia ha sido evaluado en la Comunidad Valenciana, en el marco de un proyecto local que posibilitó un esfuerzo de muestreo mayor. El razonamiento aplicado es que, si las grandes ciudades han sido centros de dispersión del virus hacia las zonas periféricas, entonces esperamos una máxima diversidad genética del virus en la ciudad de Valencia y área metropolitana que se va reduciendo con la distancia geográfica. Este resultado sería compatible con un modelo de aislamiento por distancia, donde sólo parte de la diversidad de la población original (Valencia) llega a sus alrededores y es compatible con los patrones de movilidad poblacional registrados en las grandes ciudades antes del confinamiento.

Nuestro análisis revela una fuerte influencia del área metropolitana de Valencia en el área de influencia periférica (Figura 2.17.), que llega hasta los 70 Km del centro de la ciudad. En este punto, otras áreas de influencia, como Gandía o Castellón, impactan sobre la diversidad del virus.

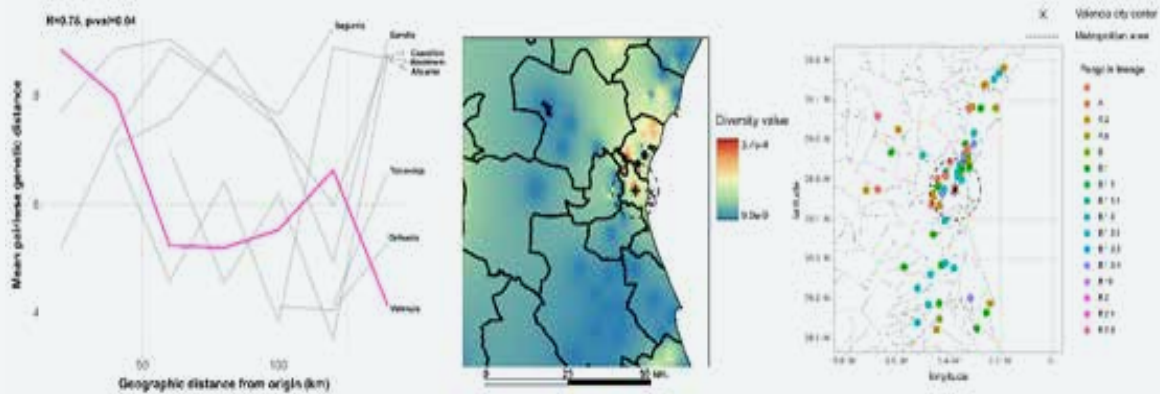


Figure 2.17. A) Reducción de la diversidad genética entre muestras del virus conforme nos alejamos del centro de Valencia. El eje de la X marca los Km de distancia. La diversidad cae hasta los 50 Km y se estabiliza hasta los 70 Km. Por otra parte, el mismo análisis no es significativo para otras grandes urbes cuyo impacto en su área de influencia es mucho menos. B) Mapa de calor de la diversidad en Valencia (asterisco), área de metropolitana (círculo) y alrededores. Colores amarillos y rojos indican más diversidad mientras que colores azules indicando muy baja diversidad en esas zonas. D) distribución de linajes según localidad analizada.

2.2.4. Clados epidémicos causantes de la mayoría de los casos en España

De la Figura 2.14. queda claro no sólo que hubo múltiples introducciones, sino que además muchas muestras se concentran en diferentes zonas de la filogenia. Esto sugiere que unos pocos genotipos del virus generaron un gran número de casos secundarios. A diferencia del paciente "0", estos clados serían los responsables de la pandemia en España (Figura 2.18.).

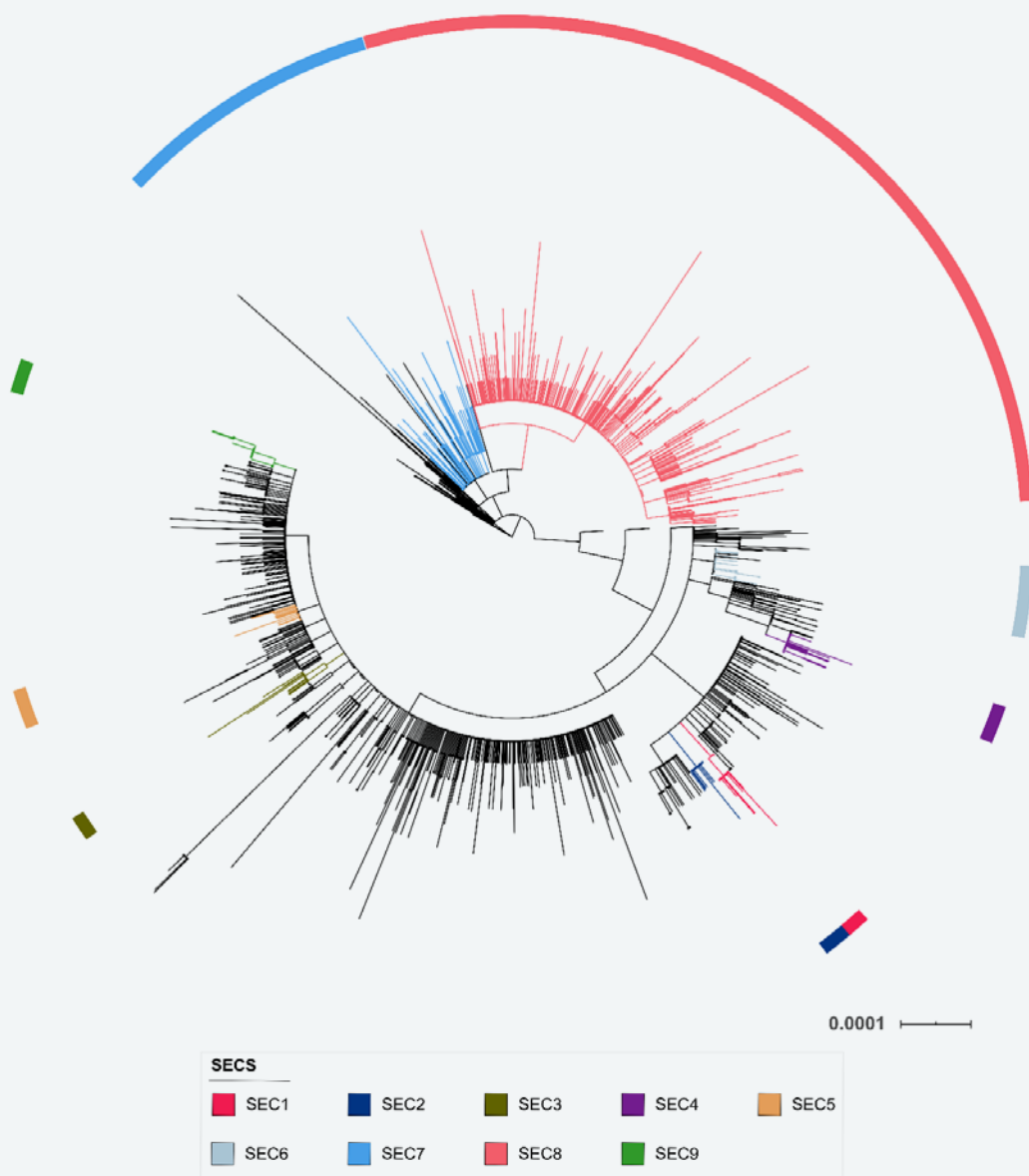


Figura 2.18. Filogenia de las muestras de origen español coloreada según el SEC al que pertenecen.

Para probar esta hipótesis identificamos en una filogenia global con 32914 muestras de todo el mundo, clados con buen soporte estadístico y con una mayoría de muestras españolas. Identificamos nueve clados que pasamos a denominar "Spanish epidemic classes" o SEC.

Total samples in SEC and Spanish samples in SEC

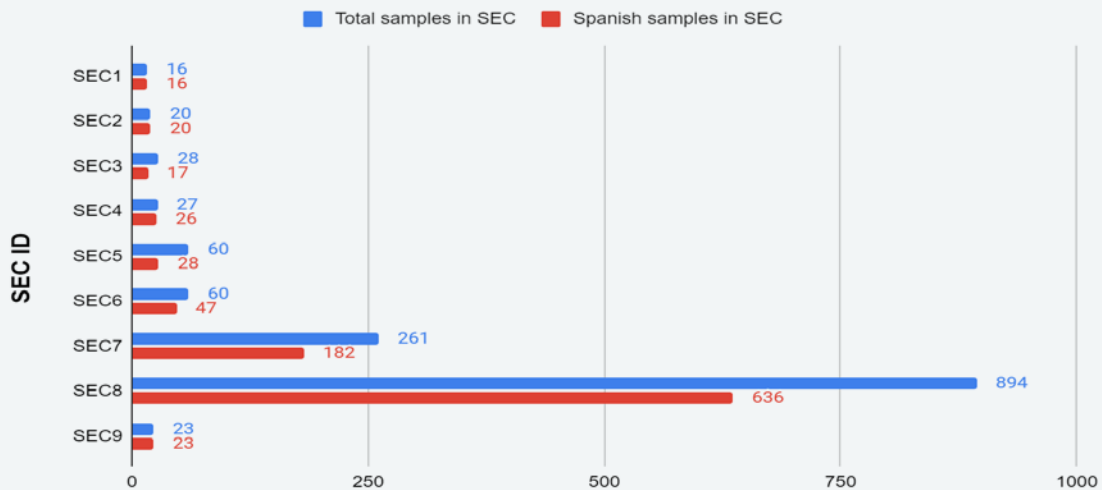


Figura 2.19. Número total de muestras en cada SEC y número total de muestras españolas.

Lo primero que llama la atención es que dos SEC, SEC8 y SEC7, incluyen el 30% y al 10%, respectivamente, de todas las muestras españolas. Esto nos indica que la introducción de dos genotipos concretos explica una parte importante de toda la epidemia en el país. Los SEC8 y SEC7, además, son parte de los linajes A. Esto sugiere que las introducciones se dieron muy pronto en España pues esos linajes fueron los primeros en aparecer en Asia mientras que en Europa son los linajes B los que predominan. En el siguiente apartado veremos el posible origen de alguno de los SEC.

El éxito de cada SEC puede ser debido a diferentes factores. Por ejemplo, se pueden haber expandido localmente, provocando un gran número de casos, pero no dispersados por el resto de la geografía española. Para estudiar estos patrones analizamos la distancia geográfica media entre muestras de un mismo SEC. La mayoría de los SEC, sobre todo los más pequeños, apenas se han dispersado, están la mayoría de las muestras en un rango de unos 0-58 km entre sí (SEC1-SEC6, SEC9 - Figura 2.20.). Por el contrario, la distancia media en SEC7 es 323 km (rango intercuartil 225-447) y en SEC8 de 371 km (rango intercuartil 76-634). Esto indica que particularmente el SEC8 tuvo una rápida dispersión por todo el país después de introducirse. De hecho, como se puede ver en la Figura 2.20., el rango geográfico es mucho mayor que en el resto de SEC sin que lleve correlacionado una mayor acumulación de mutaciones. Ello nos indica que los SEC7 y SEC8 se expandieron rápidamente por gran parte de la península, lo que se corrobora en los siguientes análisis.

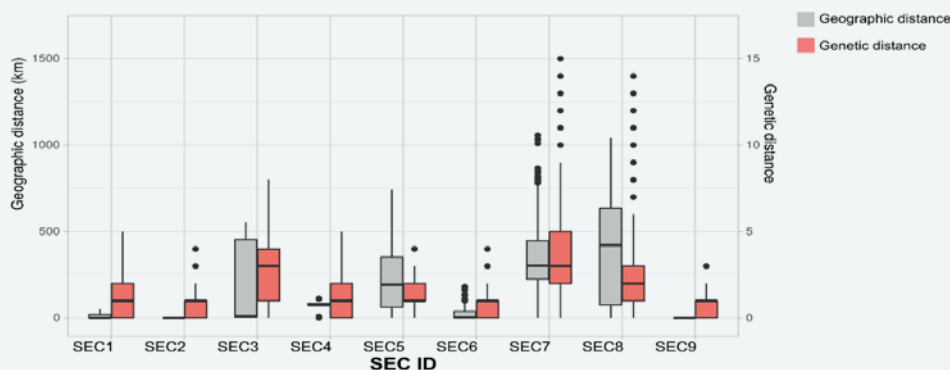


Figura 2.20. Distancia genética y distancia geográfica entre muestras de un mismo SEC.

2.2.5. Origen temporal de los Clados Endémicos Españoles (SECs)

Los SEC7 y SEC8 son los principales grupos causantes de la epidemia en España, ya que concentran el mayor número de casos secundarios, es decir de contagios. Ambos corresponden a grupos filogenéticamente basales asociados a las cepas circulantes en China.

El resultado del análisis de datación bayesiano (Tabla 2.1., Figura 2.21.), que aprovecha la acumulación de cambios genéticos del virus a lo largo del tiempo, nos indica que, en nuestra muestra las introducciones más tempranas y exitosas del virus, correspondientes al SEC7 y al SEC8 ocurrieron durante el mes de Febrero. El período de introducción señalado coincide temporalmente con el primer paciente diagnosticado en España y corrobora que durante la segunda quincena de Febrero el virus se expandió rápidamente. No puede descartarse que el virus hubiera podido ingresar antes en el país, dado que el muestreo al inicio de la pandemia fue reducido y nuestra datación se corresponde con la evidencia epidemiológica disponible. Sin embargo, si hubo introducciones previas, no ha quedado rastro posterior de las mismas en la epidemia. El origen de los otros SECs se sitúa entre finales del mes de febrero y el mes de marzo y en la mayor parte de los casos representan brotes grandes pero locales.

Tabla 2.1. Origen temporal de los SECs obtenido mediante un modelo bayesiano coalescente.

SECs	PRIMERA MUESTRA	ULTIMA MUESTRA	ORIGEN DEL ANCESTRO	ORIGEN 95% CI	Rango estimado de introducción
SEC1	2020-04-07	2020-04-27	2020-03-27	[2020-03-16;2020-04-04]	[2020-03-27;2020-04-07]
SEC2	2020-04-06	2020-04-11	2020-03-19	[2020-03-09;2020-03-28]	[2020-03-09;2020-04-06]
SEC3	2020-03-11	2020-04-01	2020-02-24	[2020-02-13;2020-03-04]	[2020-02-24;2020-03-11]
SEC4	2020-03-10	2020-04-03	2020-02-29	[2020-02-22;2020-03-06]	[2020-04-03;2020-03-10]
SEC5	2020-03-13	2020-04-10	2020-02-29	[2020-02-20;2020-03-07]	[2020-04-10;2020-03-13]
SEC6	2020-03-02	2020-03-31	2020-02-18	[2020-02-06;2020-02-26]	[2020-03-31;2020-03-02]
SEC7	2020-03-01	2020-05-15	2020-02-05	[2020-01-28;2020-02-13]	[2020-05-15;2020-03-01]
SEC8	2020-02-26	2020-05-16	2020-01-11	[2020-01-24;2020-02-07]	[2020-05-16;2020-02-26]
SEC9	2020-03-14	2020-04-12	2020-03-11	[2020-03-03;2020-03-14]	[2020-04-12;2020-03-14]

Se indica la primera y la última muestra española disponible, el origen estimado y el intervalo de confianza del mismo (CI)

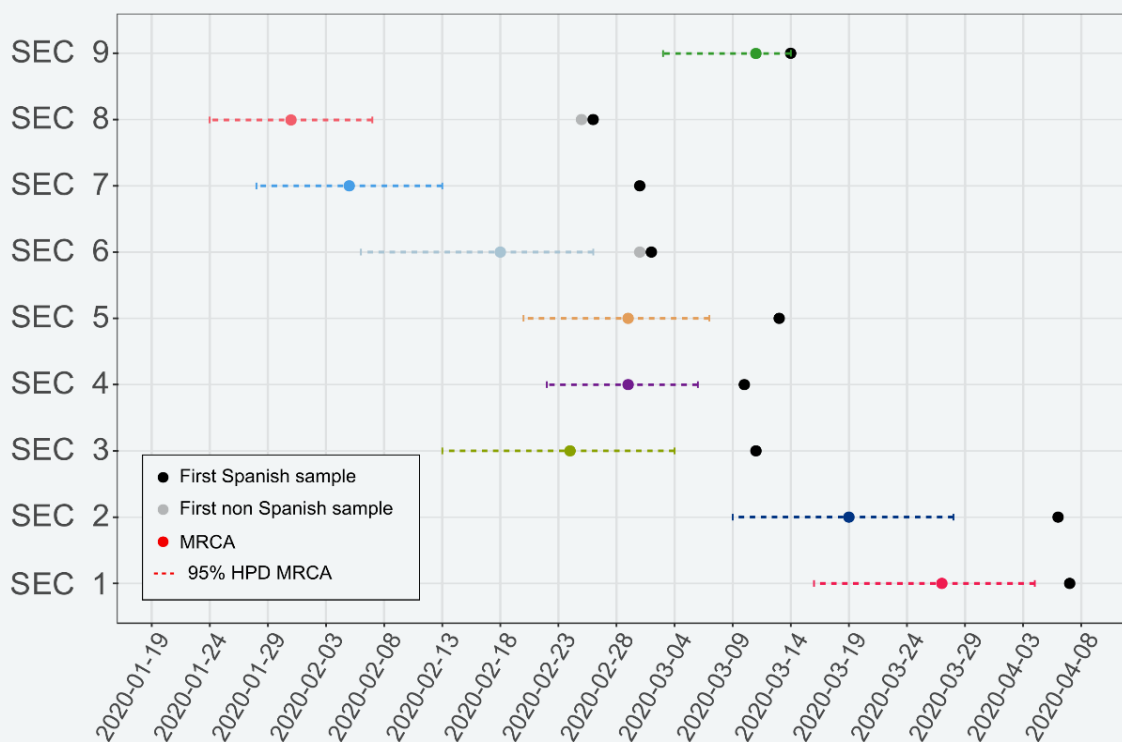


Figura 2.21. Origen temporal de los SECs estimado mediante un análisis bayesiano coalescente. MRCA (punto de color) indica el ancestro más reciente del grupo que probablemente no estaba todavía en España mientras que el punto negro indica la primera muestra secuenciada en España. Esas dos fechas nos dan el rango de tiempo en el que se produjeron las primeras introducciones de cada grupo en España. Como se puede observar, los SEC7 y 8 son los más tempranos mientras que los SEC1 y SEC2 probablemente ocurrieron justo antes del confinamiento.

2.2.6. Impacto del confinamiento sobre el control epidémico

Se evaluó el efecto del confinamiento en la tasa de crecimiento de la pandemia considerando aquellos grupos epidémicos españoles que concentran el mayor número de casos y, por tanto, son los mayores grupos de dispersión en el país. Se evaluó el impacto de las medidas de confinamiento en los SECs 7 y 8. Para ello se evaluó si existió un cambio en el R_e y cuándo se produjo el mismo mediante modelos bayesianos de nacimiento-muerte (birth-death). La 'variable R_e ' representa el cambio a lo largo de la epidemia del número reproductivo efectivo, o número de infecciones secundarias causadas por cada persona infectada, en un área geográfica determinada. Su valor nos informa directamente de si la epidemia está en fase de crecimiento, decrecimiento o estabilización. Lo primero que destaca es un alto valor de R_e , de alrededor de 2.10 (Figura 2.22). Este resultado está en consonancia con lo que sabemos de la R_e del SARS-CoV-2 al principio de la epidemia, cuando se aproximaba a su R_0 (44). El SEC7 registra una disminución significativa en el R_e , prácticamente hasta 0.27, entre el 15 y 24 de marzo, en concordancia con la fecha de confinamiento. En la filogenia de la figura 13 puede observarse que el mayor número de contagios, que se observan como puntos de bifurcación filogenética, se produce antes del inicio del confinamiento. En el caso del SEC8, la fecha de cambio del R_e es ligeramente anterior al confinamiento, entre el 8 y 10 de marzo donde las primeras restricciones parciales en diferentes partes de España ya estaban funcionando. Nuestro análisis, basado únicamente en la diversidad muestreada del virus en cada momento, indica que el confinamiento fue altamente eficiente y ayudó a evitar un gran número de casos y de fallecimientos.

44 / Standl, F., Karl-Heinz Jöckel, KH., Brune, B., Schmidt, B. & Stang, A. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, ISSN 1473-3099, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30648-4)

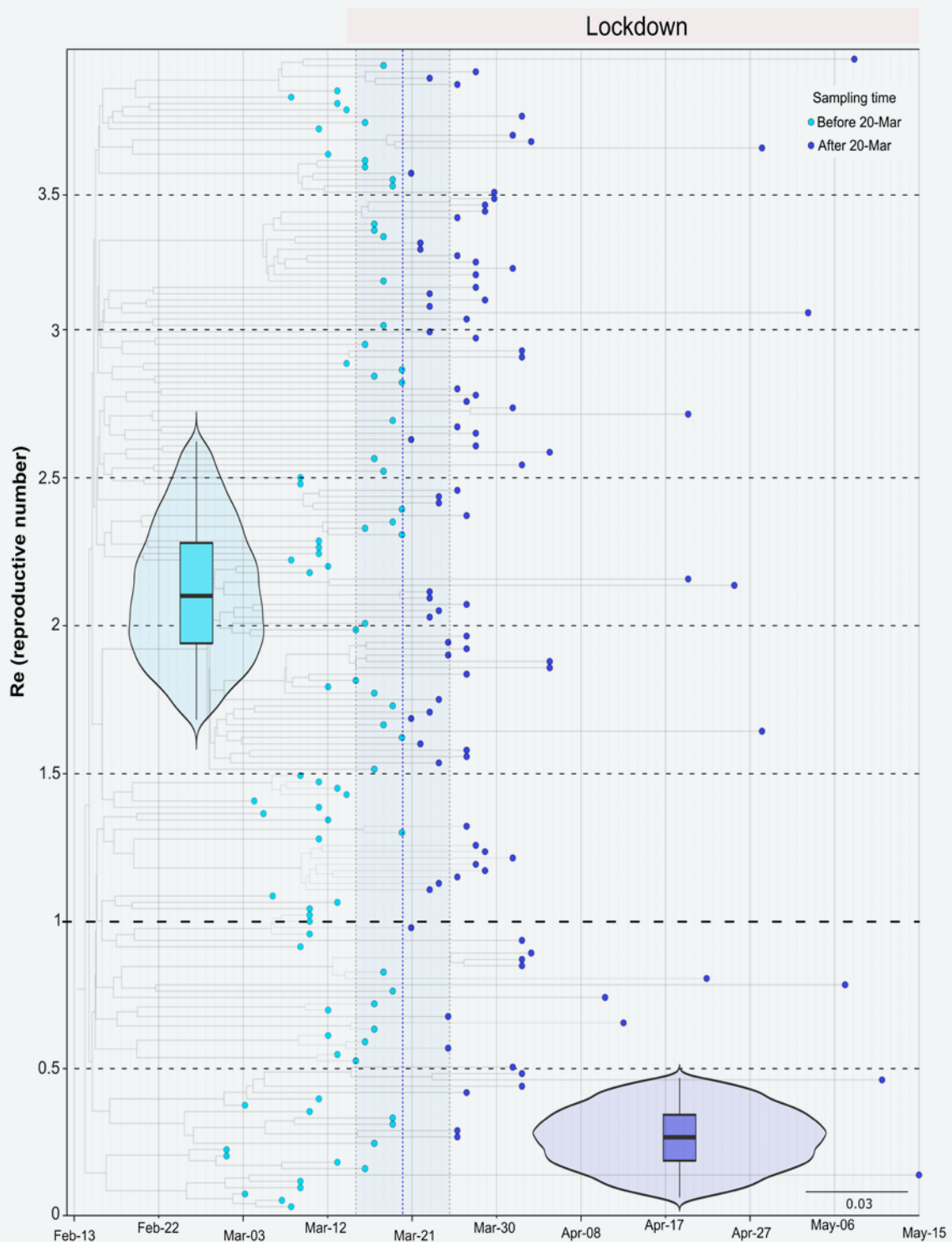


Figura 2.22. Estima del cambio en número reproductivo (R_e) en el SECR mediante modelos bayesianos de nacimiento-muerte (BDS-KY), el modelo permite un punto de cambio durante el período de muestreo. El eje X representa las fechas desde el origen estimado del SECR a mediados de febrero de 2020 (95% HPD: 05-19 de febrero) hasta la fecha de la última muestra el 16 de mayo. La línea azul representa la fecha del cambio más significativo en el R_e 9 de marzo (95% HPD: 8-10 marzo). El eje Y representa los valores de R_e , los gráficos de violín representan la distribución posterior para ese parámetro antes y después del cambio, con una media de 3.14 (95% HPD: 2.71-3.57) y 0.23 (95% HPD: 0.15-0.32), respectivamente. Los terminales del árbol filogenético estimado han sido coloreados de acuerdo a la fecha de muestreo antes o después del día de cambio (9 de marzo)..

2.2.7. Éxito epidemiológico del SEC8

Saber exactamente a qué se debió el éxito de unas variantes y no de otras es siempre complejo. Sin embargo, al principio de una epidemia rara vez una mutación está asociada a éxito epidemiológico o virulencia y son más probables eventos fortuitos, particularmente eventos fundadores. Es lo que creemos que ha ocurrido con el SEC8. Para empezar un análisis de la contribución de cada SEC a la epidemia en España indica que aquellos que se introdujeron antes fueron los que más casos causaron (Figura 2.23.). En el caso del SEC8 esa contribución llegó a ser del 60% de los casos secuenciados antes del confinamiento (Figura 2.23.).

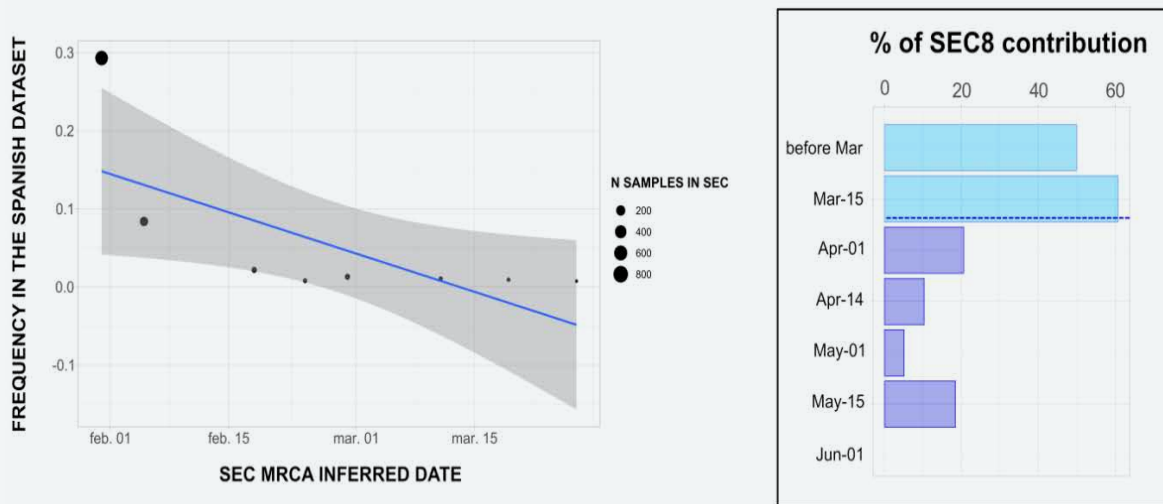


Figura 2.23. Izquierda. Representa la contribución de cada SEC al total de muestras españolas dependiendo de su fecha más probable de origen. **Derecha.** Representa la contribución del SEC8 al total de muestras secuenciadas en el tiempo.

Este dato refuerza la idea de que mucho del éxito epidémico depende de haberse introducido antes de que hubiera medidas en funcionamiento. Sin embargo, las importaciones individuales pueden no tener ningún efecto en la epidemia. El primer caso conocido en España se importó de Nepal/China y no dejó rastro. Por lo tanto, el éxito posterior debe estar asociado a otras variables. Solo con la secuencia genómica es difícil reconstruir lo que pasó y qué variables fueron relevantes. Sin embargo, cruzado con datos epidemiológicos detallados podemos hacernos una idea de cómo unos pocos casos pueden convertirse en miles en solo unas semanas. Para el SEC8 tenemos datos detallados sobre algunos casos y eventos que parecen haber estado en la base de su éxito.

Por una parte, el SEC8 fue introducido al menos dos veces desde Italia a la ciudad de Valencia (Figura 2.24). Existe constancia epidemiológica que ambos casos secuenciados están asociados al partido Atalanta-Valencia de Champions League del 19/02/2020. Al menos uno de ellos, a su vuelta, generó un gran número de casos secundarios, iniciando así una cadena de transmisión. Además de Valencia, existen pruebas epidemiológicas de que el SEC8 se introdujo simultáneamente por Madrid, y posiblemente otras ciudades y CCAA. Estos eventos concuerdan con las fechas probables de entrada de la Tabla 2.1. Además, el análisis (mapas en Figura 2.24.) indica focos tempranos en el País Vasco y en Andalucía, aunque no podemos concretar si fueron introducciones independientes, posiblemente desde las mismas regiones italianas, o movimientos del virus desde Valencia o Madrid. Esto indica que probablemente el éxito inicial dependió de múltiples introducciones y no solo de una. Sin embargo, el SEC8 en muy poco tiempo dominó la epidemia en España. La filogenia del SEC8 da indicaciones que probablemente varios eventos de superdispersión local junto con la movilidad posterior generaron la base para el éxito del SEC. Si bien, esos eventos son difíciles de definir solo a partir de la filogenia su papel queda claro cuando lo juntamos con datos epidemiológicos. El 23 de Febrero de 2020, un funeral en Vitoria con asistentes

sobre todo del País Vasco y de La Rioja originó un evento superdispersor. Dicho evento pertenece al SEC8 y los casos se encuentran en la base del SEC8, al igual que los de los importados desde Italia (Figura 2.24.). A partir de ahí el virus se expandió desde Madrid, Valencia y País Vasco/La Rioja al resto del país, sobre todo asociado a lo que creemos que son eventos locales de superdispersión (marcados con estrellas verdes en Figura 2.24.).

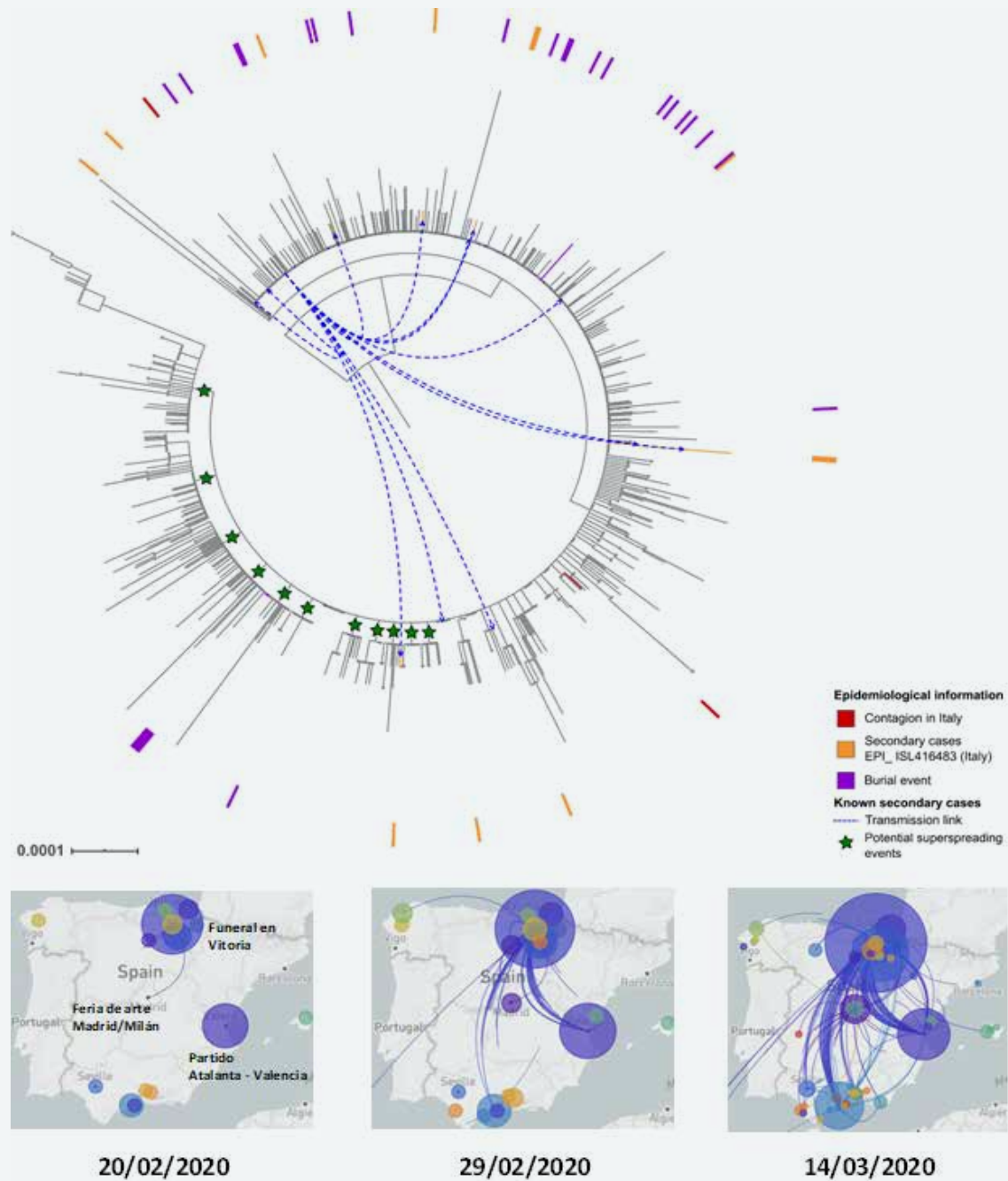


Figura 2.24. Eventos relacionados con el éxito epidemiológico del SEC8. La filogenia contempla todas las muestras asignadas a SEC8 en nuestros análisis. En diferentes colores se identifican casos de los que tenemos constancia epidemiológica de sus movimientos. Dos casos fueron contagiados en el partido de fútbol celebrado entre el Bèrgamo y el Valencia, en Italia. (Son los marcados en rojo en el círculo externo de la filogenia). A su regreso a Valencia, uno de ellos generó multitud de casos secundarios (naranja). Además, en la base de la filogenia también se identifican casos asociados a un funeral en Vitoria. Dichos casos generaron un gran número de eventos secundarios como los identificados con color morado que después se extendieron a una residencia de ancianos y a la población general. Mapa del movimiento predicho de las cepas pertenecientes al SEC8 de acuerdo a NextSpain (<http://seqcovid.csic.es/nextspain/>).

2.2.8. Una nueva variante domina la segunda ola

En la segunda ola identificamos una presencia muy residual de los SEC. Prácticamente todos se han extinguido, indicando el gran éxito que representó el confinamiento como se puede observar en Figura 2.25.

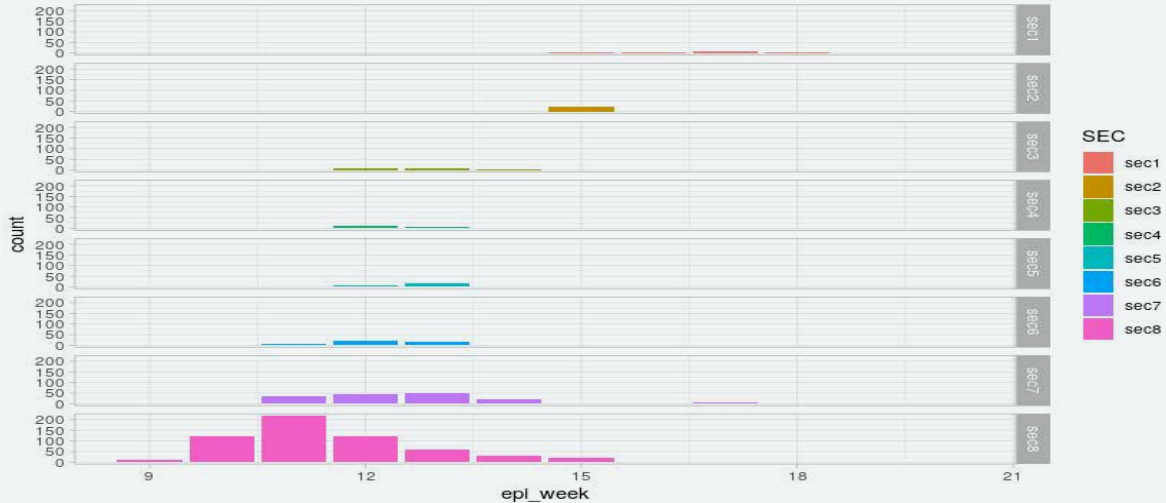


Figura 2.25. Número de casos asignados a cada SEC por semana epidémica. La semana 21 se corresponde a casos en Mayo de 2020.

Lo que se observa sin embargo es la circulación de nuevas variantes. En concreto a finales de Junio de 2020 detectamos la aparición de una variante con una mutación adicional en la proteína S (A222V). Esta variante ha sido después denominada 20AEU1 (nextstrain) o B.1.1.177 (pangolín) (45). La variante aparece por primera vez en muestras asociadas al brote de los temporeros en Aragón, uno de los primeros brotes grandes después del confinamiento. Nuestros datos indican que estos brotes hicieron de amplificadores de la variante en un momento que la circulación del virus se había reducido mucho en todo el país.



Figura 2.26. La variante 20AEU1 es detectada por primera vez en España y en Holanda (solo 1 caso) por lo que no podemos saber su origen. Sin embargo, la expansión de la variante se dio primero en España con los primeros casos fuera de España descritos en la segunda mitad de Julio.

45 / Comas, I., Chiner-Oms, A., López, MG., González-Candelas, F. INFORME Proyecto COV20/00140 Una perspectiva genómica de la pandemia: lecciones en salud pública. Informes CSIC. Octubre 2020. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/221802>

Esta nueva variante se distribuye rápidamente en cuestión de semanas por todo el país (Figura 2.26) y para Agosto representa el 80% de todas las muestras secuenciadas por SeqCOVID. Ese porcentaje no ha cambiado hasta Enero de 2021 (Figura 2.27). Por tanto, esta variante es un marcador de lo bien o lo mal que se controló la transmisión del coronavirus en España. Una vez más la movilidad entre provincias y la falta de la contención local del brote dio lugar a una dispersión muy rápida.

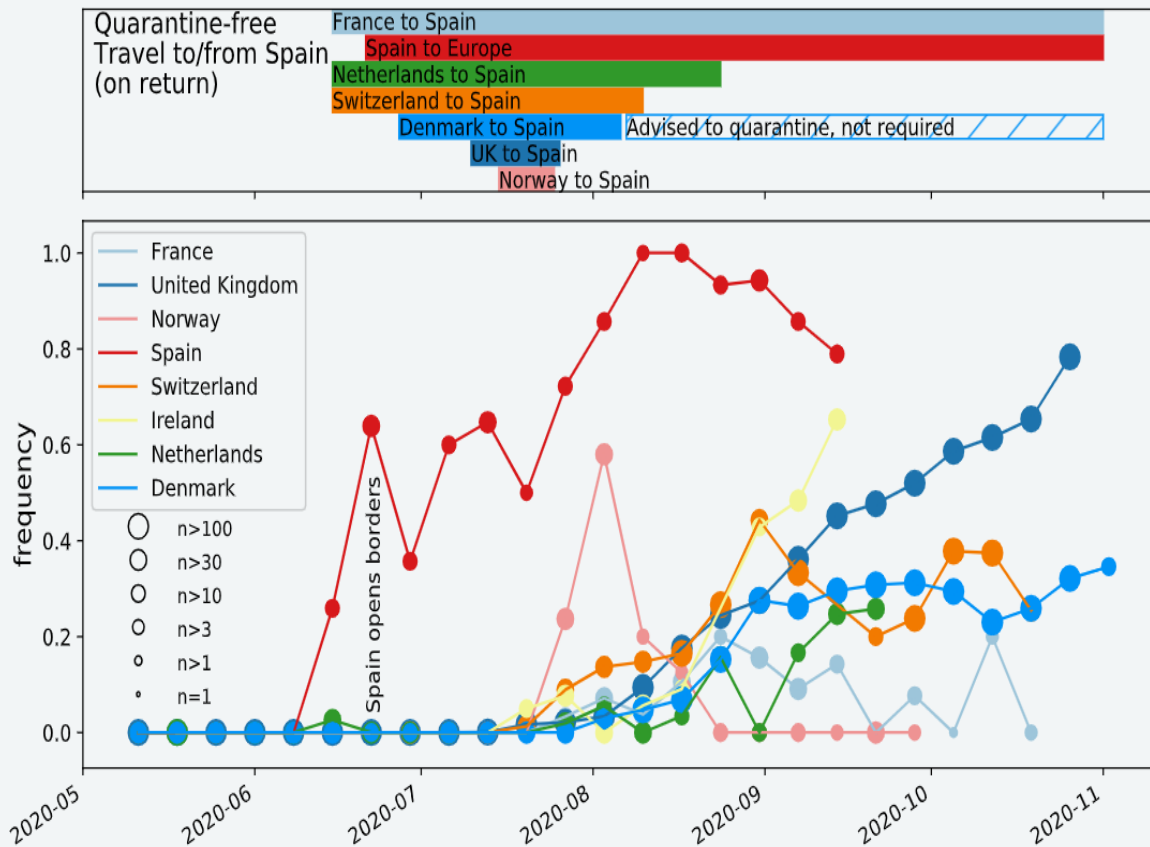


Figura 2.27. Porcentaje de casos secuenciados que pertenecen a la variante 20AEU1 en diferentes países. Podemos ver como rápidamente alcanza una frecuencia alta en España y como después aparece en diferentes países de Europa, en algunos se impone, en otros no. Figura extraída de Hodcroft et al (46).

Este mismo patrón se ve, pero ampliado a nivel de toda la Unión Europea. A mediados de Junio España abrió sus fronteras para el turismo (Figura 2.27). Esto permitió que mucha gente que vino de vacaciones se llevara la variante a sus países de origen dando lugar a la expansión de la variante en muchos países de Europa (Figura 2.27). En concreto en el Reino Unido la variante avanzó rápidamente para ser la dominante en el país alrededor de Octubre 2020. Además, los países europeos exportaron la variante a otros países europeos. Para mediados de Octubre la variante ha llegado a Asia incluyendo una importación en Nueva Zelanda a través de un brote (47) que se dio en un avión que aterrizó en ese país. lo que demuestra el pobre control de la transmisión que se hizo en Europa durante el verano y principios de otoño (Figura 2.28).

46 / Hodcroft, E. B., Zuber, M., Nadeau, S., Comas, I., González Candelas, F., SeqCOVID-SPAIN consortium, Stadler, T., Neher, R. A. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. MedRxiv. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.25.20219063v1>

47 / Swadi, T., Geoghegan, JL., Devine, T. et al. Genomic evidence of in-flight transmission of SARS-CoV-2 despite pre-departure testing. Emerg Infect Dis. 2021 Mar [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2703.204714>

DOI: 10.3201/eid2703.204714

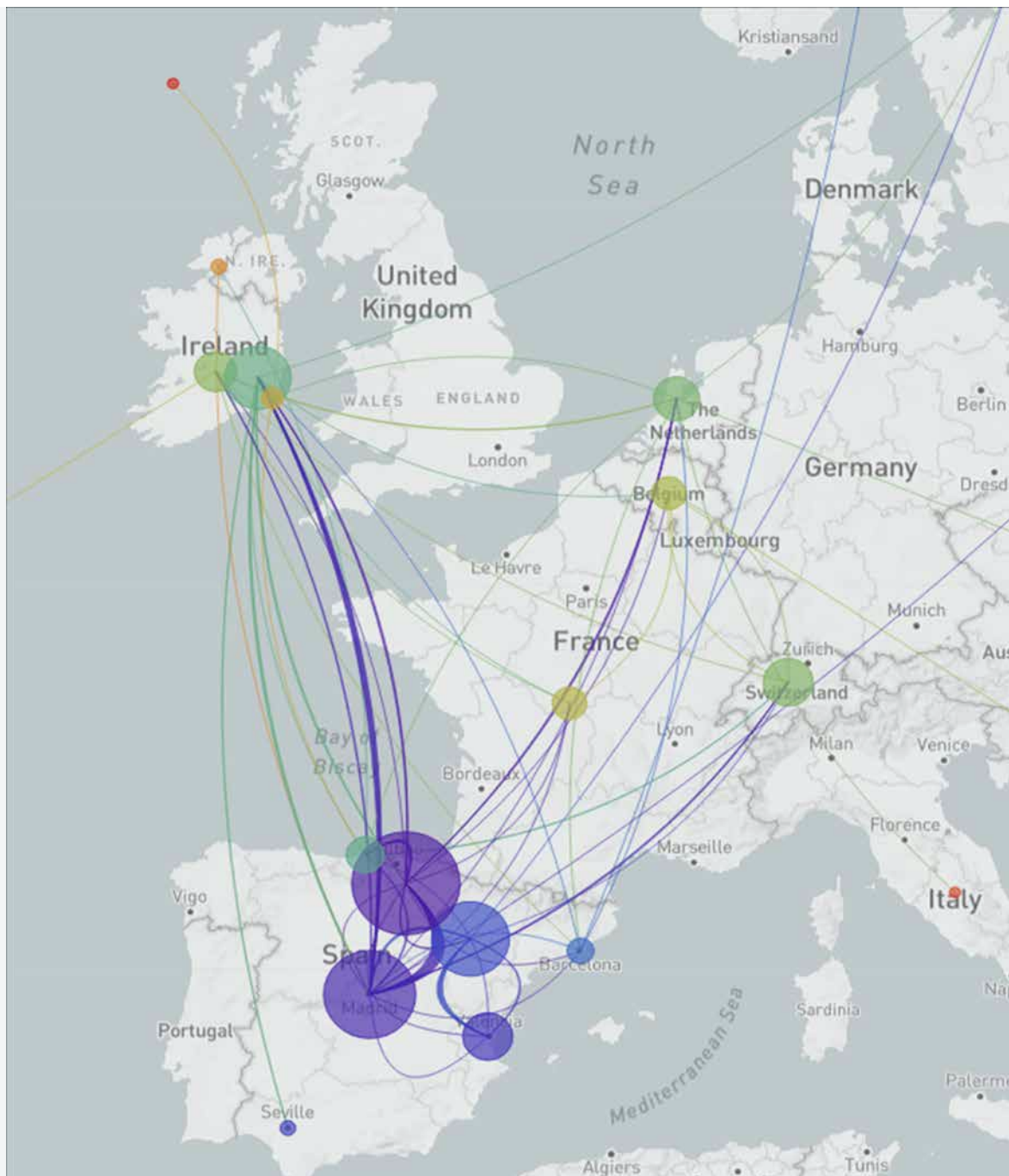


Figura 2.28. Expansión de la variante 20AEU1 primero en España (Junio-Julio) y después en el resto de Europa (Julio-Agosto). Se puede ver la alta movilidad de la variante entre regiones de España y entre países europeos.

Las variantes de la segunda ola, y en concreto la 20AEU1, es la más común entre las variantes que estamos observando de la tercera ola. Por tanto, esta tercera ola lo que refleja no es la presencia de nuevas variantes más transmisibles si no de las medidas relajadas adoptadas durante el periodo navideño. Sin embargo, a finales de diciembre de 2020 el Reino Unido notificó la aparición de una nueva variante que en cuestión de semanas había desplazado al resto de variantes presentes sobretodo en el sudeste del país. Los datos preliminares indicaban que esta nueva variante era más transmisible y que estaba en parte detrás de los casos observados durante la tercera ola en el Reino Unido. Esto se ha visto después confirmado por trayectorias similares en otros países donde la variante fue introducida incluido Irlanda, Portugal, Dinamarca y Suiza.

En España la variante de origen británico, conocida como B.1.1.7, fue introducida probablemente durante diciembre y a principios de Enero se estimaba que su frecuencia era de entre 1-5% de los casos. Por tanto, no está detrás la tercera ola del país, sin embargo, sí se ha observado un rápido crecimiento al igual que en otros países europeos. Si bien los datos en España son todavía fragmentados y es difícil tener una idea exacta de su frecuencia y evolución. En Cantabria se estima que pasó a representar un cuarto de los casos para finales de Enero, dando otra vez una idea de lo rápido que se expande la variante.

El efecto de una variante más transmisible depende de otros factores no solo relacionados con la variante. Las medidas de control de la transmisión permitirán ralentizar su avance como ya se ve en la curva descendente de casos en alguno de los países nombrados más arriba a finales del mes de Enero. En España la aparición un poco más tardía de la variante ha coincidido con las medidas de restricción post-navideñas. Esto debería ralentizar su avance, aunque se difícilmente se va a evitar que sea la que domine en el país en un periodo corto de tiempo. Vemos como durante la tercera ola en España nuevas variantes han aparecido y coexisten con las que quedan todavía de la primera ola, pero sobretodo con la 20AEU1 de la segunda ola. Debido a su importancia y naturaleza las comentaremos en el apartado sobre "Genética del virus".

Limitaciones del consorcio

SeqCOVID está representando una experiencia única en la introducción de la epidemiología genómica a escala nacional en España, pero hay toda una serie de problemas a los que nos enfrentamos y que nos impide un progreso como el que querríamos. Particularmente la epidemiología genómica tiene gran potencial cuando se puede aplicar en *tiempo real* de tal manera que se puede hacer vigilancia epidemiológica y ayudar en el manejo de la pandemia en el momento que está ocurriendo.

1- Acceso a muestras. En época de pandemia el sistema nacional de salud está sobrecargado por lo que las muestras no pueden ser remitidas para su análisis en tiempo real. No existen mecanismos que alivien la carga en el hospital de preparar muestras y datos asociados.

2- No existe una red de interacción entre los hospitales y los centros de secuenciación para recoger el porcentaje mayor de muestras posibles. Aun recogiendo más de 30 hospitales nuestro consorcio no ha incluido muchos hospitales, especialmente aquellos de rango menor que, sin embargo, son importantes para entender las epidemias locales. En algunas comunidades se ha solucionado aliándonos con consorcios locales que sí tienen acceso a esas muestras.

3- Acceso a datos. Los datos de los pacientes (clínicos, epidemiológicos) no se disponen en las unidades de microbiología clínica o el acceso a los mismos es muy difícil, tanto por razones logísticas como por impedimentos legales o de autorización previa. Por ello, para la mayoría de casos de SeqCOVID solo tenemos un número limitado de variables recogidas. Ligar esos casos a datos epidemiológicos es casi imposible dada la gran variedad de instituciones que deben involucrarse para su obtención.

4- La información en tiempo real, como ocurre en el Reino Unido, requiere de personal disponible que esté dedicado a tiempo completo a generar informes. SeqCOVID no dispone de ese personal por falta de presupuesto aun cuando sí se ha incorporado personal para las áreas de secuenciación y logística. El tiempo real también requiere de una disponibilidad rápida de muestras.

Conclusiones

Aún con las limitaciones de muestreo y a que el análisis es retrospectivo y no en tiempo real, el consorcio ha sido capaz de analizar los eventos ocurridos en la primera ola de la COVID-19. Más allá de la investigación académica creemos que nuestros resultados permiten extraer lecciones para el control de la pandemia:

1. La estructura poblacional del virus en España es muy diferente a la de restos de países de nuestro entorno estando enriquecida en linajes basales, del principio de la epidemia en Asia. Creemos que debe reflejar la estructura en Italia, pero la falta de secuencias de ese país hace que no podamos comprobarlo.
2. Unos pocos casos ya son indicadores de una situación que se puede descontrolar. En Febrero el número de casos de SEC8 era apenas unas docenas y sin embargo terminó representando un 30% de la primera ola.
3. El cierre de fronteras a países con alta incidencia es relevante para evitar la importación simultánea y múltiple del virus. Los SEC más exitosos fueron aquellos que llegaron pronto y por múltiples vías. El cierre tardío no impidió la expansión interna de esos linajes.
4. Las ciudades actúan de irradiadora del virus. El control de la movilidad es fundamental cuando el nivel de transmisión comunitaria es alto.
5. El SEC8 es un buen ejemplo de por qué la epidemia enraíza más fuertemente en algunos lugares que en otros. En este caso, en España entró simultáneamente desde Italia por diferentes vías, probablemente no todas documentadas por nosotros. Algunas de esas entradas murieron, pero otras lograron establecerse y expandirse primero a partir de eventos de superdispersión locales (similar a lo descrito en los Estados Unidos) y luego a través de la movilidad a través del país. Como resultado, a principios de Marzo de 2020 el SEC8 dominaba la epidemia en España y se encontraba más o menos presente en todo el territorio nacional. Un control de fronteras más estricto (por ejemplo, mediante cuarentenas) unido a cierres de movilidad tempranos y locales probablemente hubiera limitado la expansión del SEC8 y, por tanto, de la epidemia en España. Una conclusión similar se puede extraer de la importación de variantes durante la tercera ola.
6. El fallo en proteger a una población vulnerable nos ha hecho a todos más vulnerables. Si bien el coronavirus afecta a todo el mundo, no todo el mundo se puede proteger de la misma manera. Proteger a las poblaciones más vulnerables, mejorando su acceso a la sanidad, la prevención en el trabajo y en general su calidad de vida permite evitar grandes brotes que después se demuestran difíciles de controlar.
7. La epidemiología genómica en SARS-CoV-2, si bien complementa muy bien la investigación epidemiológica, tiene limitaciones. La primera y principal para entender la pandemia en España es la falta de muestreo genómico en Italia, país directamente relacionado con nuestra pandemia. Eso hace que no podamos encontrar muchas veces la relación entre los virus de España y los de Italia. Sin embargo, la información de las encuestas epidemiológicas ha sido crucial para suplir las limitaciones de muestreo. Por ejemplo, en el SEC8 la información epidemiológica muestra como el genotipo ha sido claramente importado de Italia.
8. Esto nos lleva a la segunda limitación, la epidemiología genómica es más potente cuando más información epidemiológica y clínica tenga asociada. A día de hoy ha sido muy difícil ligar los casos secuenciados con la información individual disponible en otras bases de datos. Debemos por tanto avanzar hacia una estructura de datos digitalizada, centralizada y accesible que permita facilitar el análisis de cohortes como la presentada en este estudio.
9. Por último, la vigilancia en tiempo real, el objetivo al que nos deberíamos dirigir, debe integrarse como parte del sistema de vigilancia española y no depender de proyectos de investigación concretos ni de la buena voluntad y esfuerzo de las unidades de microbiología clínica.

2.3. Genética del virus, evolución de la pandemia y respuesta ante la enfermedad

Autores: Iñaki comas y Álvaro Chiner Oms

La variación genética del virus puede estar detrás de las diferencias observadas en la respuesta de los pacientes o en las diferentes incidencias de la enfermedad en diferentes regiones. La realidad es que muy pocas veces se ha visto al principio de la epidemia un papel importante de las mutaciones acumuladas en el virus en el curso de la epidemia. Más tarde, cuando presiones de selección como una vacuna aparecen, la posibilidad de escape del virus sí resulta relevante. Para ser un virus de RNA, SARS-CoV-2 tiene una tasa de mutación relativamente baja. Si trazamos la divergencia de cada uno de los virus secuenciados al ancestro común de todos ellos la distancia máxima apenas serían unas sesenta mutaciones. A lo largo del tiempo el virus acumula dos mutaciones al mes mientras que la gripe anual lo hace al doble de ritmo. La gran mayoría de estas mutaciones son “pasajeras”, no tienen un efecto ni negativo ni positivo sobre el virus. Sin embargo, se ha especulado recientemente con la posibilidad de que alguna de esas mutaciones pudiera estar detrás del éxito global del SARS-CoV-2.

De todas las mutaciones candidatas la que más posibilidades tienes es una que se encuentra en la proteína “spike” del virus. Dicha mutación implica un cambio de aminoácido (D614 -> G614).

El coronavirus usa la proteína S como puerta de entrada a la célula. Las observaciones recientemente publicadas en Cell sugieren que (48

1. Los virus con esa mutación se han esparcido más rápido y poco a poco reemplazado a los virus original
2. Los casos de COVID-19 infectados por la variante tienen una carga viral mayor medida por RT-PCR del gen E
3. No existe asociación a severidad
4. El virus con la variante tiene mayor infectividad en ensayo celular

Sin embargo la evidencia está lejos de ser concluyente y deben ser tomados con calma (ver comentario en el mismo número de Cell (49) y (50)). De hecho, la primera crítica es que esa mutación aparece en un linaje muy basal, justo cuando el virus dejó China. El resultado es que puede dar la impresión que hay una causación cuando puede ser una mera correlación. Este tipo de efecto se llama efecto fundador y en realidad las mutaciones son solo pasajeras de la dispersión epidémica del virus. De hecho, hay dos mutaciones más con las mismas frecuencias y que no han sido investigadas. La asociación a carga viral es muy débil como se puede observar en la siguiente figura:

48 / Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S. et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. Cell. 2020;S0092-8674(20)30820-5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>

49 / Grubaugh, N. D., Hanage, W. P., & Rasmussen, A. L. Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear. [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. Cell. 2020;S0092-8674(20)30817-5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420308175>

50 / Kupferschmidt, K. The pandemic virus is slowly mutating. But is it getting more dangerous? American Association for the Advancement of Science (AAAS). [Internet]. 2020. doi:10.1126/science.abd8226. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/pandemic-virus-slowly-mutating-it-getting-more-dangerous>

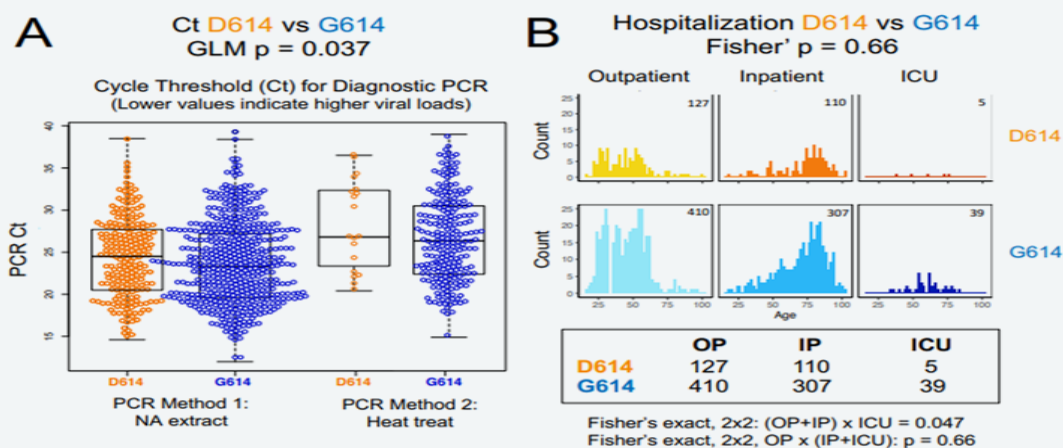


Figura 2.29. Tomado de Korber et al., (2020) <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043> (48)

Sin embargo, existen tres líneas de evidencia más recientes sobre la posible ventaja de G614. Un estudio epidemiológico del consorcio de secuenciación británico encuentra una ventaja marginal en la transmisión aunque no en todos los análisis G (51). En paralelo varios artículos publicados entre los que destacan "Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness" (52) y "SARS-COV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo" (53) demuestran una mayor eficacia biológica en experimentos de laboratorio. Los experimentos de infección celular difícilmente no se pueden correlacionar con mayor capacidad de transmisión ya que el sistema es muy simple mientras que el proceso de transmisión es muy complejo y no queda capturado. Aun así, la convergencia de diferentes análisis desde diferentes aproximaciones experimentales sugieren que la mutación G614 efectivamente confiere una ventaja epidemiológica al virus aunque probablemente marginal. Sin embargo, es difícil pensar que dicha ventaja, aun existiendo, permita explicar el gran éxito del linaje donde se encuentra la variante.

En general hay una cierta tendencia a intentar darle sentido clínico o epidemiológico a cualquier mutación encontrada. La realidad es que como decíamos la mayoría de las mutaciones no tienen un impacto y un análisis detallado epidemiológico y filogenético de las más prometedoras, aparte de G614, revela que no existe un fenotipo de transmisibilidad asociado a ninguna de ellas. Este artículo trata el tema usando un marco estadístico riguroso (54). Por tanto, quienes analizan los virus con una base genético-poblacional, imprescindible para entender la dinámica de los cambios que se producen en su genoma, coinciden en que los cambios observados no corresponden a variaciones en las propiedades del virus, a pesar de que se asocian con aumentos significativos de su frecuencia en algunas poblaciones. Esto suele explicarse por la acción de la selección natural pero la deriva genética actuando sobre una población en expansión demográfica también puede llevar a la fijación de un alelo/variante neutral.

51 / COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. Report #9 - 25th June 2020. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2020/07/25th-June-2020-Report-COVID-19-Genomics-UK-COG-UK-Consortium.pdf>

52 / Plante, J.A., Liu, Y., Liu, J. et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>

53 / Hou, YJ., Chiba, S., Halfmann, P. et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science*. 2020 Dec 18; 370(6523): 1464–1468. Published online 2020 Nov 12. doi: 10.1126/science.abe8499

54 / van Dorp, L., Richard, D., Tan, C.C.S. et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.05.21.108506; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108506>

En cualquier caso, el debate sigue abierto, sobretodo porque el virus sigue evolucionando y adquiriendo mutaciones. Si bien no es probable que una segunda ola se deba a ningún cambio del virus sí es recomendable seguir monitorizando. Por ejemplo, un artículo reciente ha analizado 100 mutaciones comunes que encontramos en el virus en términos de infectividad y sensibilidad a anticuerpos. El artículo corrobora los ensayos in vitro de infectividad de la mutación G614 así como identifica mutaciones (55) que podrían disminuir la sensibilidad a anticuerpos neutralizantes (56).

Nuevas variantes con impacto en la epidemia

Sin embargo, después de un año de pandemia estamos empezando a ver variantes circulando que sí parecen tener características diferentes a las primeras que surgieron. Como se decía en la introducción, la aparición de estas variantes es de esperar pues está incrementando la inmunidad de grupo y durante la segunda y tercera ola el virus ha estado transmitiéndose intensamente. Un mayor número de transmisiones implica un mayor número de ciclos de reproducción para el virus lo que implica un mayor tamaño poblacional. Por lo tanto, no es sorprendente que nuevas variantes aparezcan más fácilmente en dichos ambientes y que las primeras variantes seleccionadas tengan que ver con la transmisibilidad más que con la severidad. De hecho, desde un punto de vista evolutivo la selección actúa en el momento de la transmisión en SARS-CoV-2. La severidad en este virus aparece mucho después de la transmisión y por tanto no está bajo selección directamente (aunque podría estarlo indirectamente).

Si bien existen mutaciones en otras regiones debido a la importancia en la interacción patógeno-hospedador la mayoría de estudios se han centrado en las mutaciones asociadas a la proteína S. Desde verano de 2020 se han ido identificando un gran número de mutaciones que individualmente se cree que juegan algún papel relevante en la biología del virus. (57).

Si bien no todas las variantes surgidas desde el verano de 2020 se pueden comentar algunas de ellas sí están teniendo importancia en la evolución de la epidemia durante 2021 y por ello se describen a continuación. Como se verá muchas se caracterizan por una “constelación” de mutaciones en la proteína S incluyendo mutaciones comunes entre ellas, aunque las combinaciones son únicas. El hecho de que muchas de esas mutaciones se hayan encontrado en variantes independientes que además parecen tener un éxito epidemiológico sugiere que han sido seleccionadas en contextos donde el virus encuentra una fuerte presión de selección. En ausencia de una vacunación masiva, ¿cuáles pueden ser esos contextos? Por una parte, en aquellas partes del mundo donde hay una transmisión alta el virus tiene muchas oportunidades de replicarse y por tanto de encontrar nuevas combinaciones de mutaciones. No es tanto porque cambie su tasa de mutación, que en principio es fija, si no su tasa de evolución, cuántas de esas mutaciones son seleccionadas y fijadas. Además, en aquellos sitios donde hay una gran transmisión también se da por tanto una alta tasa de infección y por tanto el porcentaje de población con inmunidad es mayor. Si bien al principio de la pandemia esto no era un problema ahora ese porcentaje es muy alto llegando al 50-70% en casos extremos como el de Manaus (Brasil). Además, recientemente se ha descrito la alta acumulación de mutaciones en pacientes con infección crónica, algunas de las mutaciones más exitosas de hecho han sido encontradas también en este tipo de pacientes (NEJM).

55 / Liu, Z., VanBlargan, LA., Rothlauf, PW. Et al. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *bioRxiv* 2020.11.06.372037; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.06.372037>

56 / Li, Q., Wu, J., Nie, J. et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30877-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>

57 / Garry, Robert F. Mutations arising in SARS-CoV-2 spike on sustained human-to-human transmission and human-to-animal passage. [Internet]. 3 January 2021. Disponible en: <https://virological.org/t/mutations-arising-in-sars-cov-2-spike-on-sustained-human-to-human-transmission-and-human-to-animal-passage/578>

Variante identificada por primera vez en Reino Unido (58), Sudáfrica y Brasil

A finales de diciembre el Reino Unido dio la alarma sobre una variante que había sido detectada por primera vez el 20 de septiembre de 2020 sin embargo no es hasta finales de año que se empieza a detectar un crecimiento anormalmente alto de la variante. Investigaciones posteriores llevadas a cabo por el consorcio de secuenciación del Reino Unido y por Public Health England han demostrado que esta variante es probablemente entre un 50-70% más transmisible (59,60). Un estudio reciente de Public Health England analizando miles de contactos también ha identificado que los casos índices infectados por esta variante están asociados a un mayor número de casos secundarios (61). Usando un estudio de casos-control el análisis inicial de la severidad de la infección por esta variante no demostró diferencias con cualquier otra variante circulante. Sin embargo, un informe reciente parece indicar que podría estar asociada a más severidad. Este resultado hay que entenderlo como preliminar pues la realidad es que está hecho en una situación de alto estrés hospitalario y no todos los análisis realizados apuntaban en la misma dirección (62). Por tanto, el mayor problema de la variante es que genera un mayor número de casos secundarios que terminan por aumentar la presión sobre el sistema sanitario. La reciente curva en descenso de casos del Reino Unido indica que esta variante como cualquier otra, se controla con las mismas medidas que hemos estado usando hasta ahora si bien probablemente requiera que las medidas más restrictivas estén en funcionamiento durante más tiempo pues reducir la transmisión es más costoso en el contexto de esta variante.

La variante ha llegado a varios países europeos donde ha seguido una trayectoria similar de crecimiento. En muchos se ha visto que ha doblado la frecuencia en una semana. Sin embargo, esta velocidad dependerá también de las medidas adoptadas por cada país para el control de la transmisión. Informe actualizado de la situación mundial aquí https://cov-lineages.org/global_report.html donde se puede ver la progresión de la variante en el Reino Unido. En España la variante ha sido identificada en multitud de comunidades, pero todavía no hay un mapa claro de su frecuencia y distribución si bien los datos preliminares indica que está creciendo y que podría dominar la epidemia en España en Febrero/Marzo 2021. El CCAES ha emitido un informe específico para el país (63).

58 / Rambaut, A., Loman, N., Pybus, O. et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. *Virological.org* [Internet]. Dec 2020. Disponible en: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>

59 / Davies, NG., Barnard, RC., Jarvis, CI. Et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *medRxiv* 2020.12.24.20248822; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>

60 / Volz, E., Mishra, S., Chand, M. et al. Transmission of SARS-CoV2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv* 2020.12.30.20249034; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>

61 / Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 3. [Internet]. 28 December 2020. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950823/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3_-_England.pdf

62 / Horby, P., Huntley, C., Davies, N et al. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). NERVTAG note on B.1.1.7 severity. SAGE meeting paper: Cover sheet. [Internet]. 21 January 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/955239/NERVTAG_paper_on_variant_of_concern_VOC_B.1.1.7.pdf

63 / Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Circulación de VOC B.1.1.7 y otras variants de SARS-CoV-2 de interés para la salud pública en España. Evaluación Rápida de Riesgo, [Internet]. Madrid, 25 de Enero 2021. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210126-EER.pdf>

¿Qué hace diferente esta variante de otras? La variante presenta un número acumulado anormal de mutaciones. Dicho número es de especial preocupación porque además se acumula en la proteína S y hay evidencias que algunas podrían comprometer al sistema inmune (64). Entre ellas destaca la mutación S501N que ese sabe está asociada a una mayor afinidad por ACE2 y se ha identificado en otros linajes circulantes incluyendo el identificado en Sudáfrica (65,66) y en Brasil (67).

A estas alturas existen datos que no existe un impacto de la variante identificada en el Reino Unido sobre la eficacia de los anticuerpos (68) o sobre la protección esperada de la vacuna (68). No se puede decir lo mismo de las variantes identificada en Brasil y en Sudáfrica. Si bien de estas variantes tenemos menos información es verdad que son variantes que han crecido a gran velocidad en sus países. En concreto la Sudafricana parece tener una trayectoria parecida a la identificada en el Reino Unido. Sin embargo, lo que más preocupa de estas variantes es que llevan mutaciones que se saben reducen la eficacia de los anticuerpos (69) probablemente asociado a la mutación E484K que las dos tienen en común. Estudios recientes demuestran que efectivamente estas variantes pueden comprometer la inmunidad (70) y podrían estar implicadas en reinfecciones aunque los datos son todavía escasos. Los ensayos clínicos recientes que se han llevado para diferentes candidatos de vacunas en Sudáfrica parecen corroborar una menor eficacia asociada a esta variante si bien las eficacias se mantienen altas y por tanto no desaconseja el uso de las vacunas actuales (71). Hasta el momento, todas las variantes se caracterizan por presentar una constelación de mutaciones en la proteína S y otras partes del genoma.

Para un resumen detallado de cada una de las variantes se recomienda visitar dos sitios web:

- Análisis epidemiológico/genómico de las variantes: https://cov-lineages.org/global_report.html
- Análisis de las mutaciones y resumen del impacto sobre la biología de la infección <https://covariants.org/>

64 / Greaney, AJ., Loes, AN., Crawford, KHD. Et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv* 2020.12.31.425021; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>

65 / Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M. et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* 2020.12.21.20248640; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>

66 / South African Government. Minister Zweli Mkhize confirms 8 725 more cases of Coronavirus COVID-19. [Internet]. updated 18 December 2020; cited 25 December 2020. Disponible en: <https://www.gov.za/speeches/minister-zweli-mkhize-confirms-8-725-more-cases-coronavirus-covid-19-18-dec-2020-0000>

67 / Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings [Internet]. *Virological*. 2021 [citado 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manauas-preliminary-findings/586?s=08>

68 / Muik, A., Wallisch, AK., Sanger, B. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv* 2021.01.18.426984; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.426984>

69 / Weisblum, Y., Schmidt, F., Zhang, F. et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *eLife* 2020;9:e61312 DOI: 10.7554/eLife.61312eLife

70 / Wibmer, CK., Ayres, F., Hermanus, T. et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv* 2021.01.18.427166; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>

71 / Callaway, E. Fast-spreading COVID variant can elude immune responses. *Nature* 589, 500-501 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00121-z>

2.4. Población infantil. COVID-19 y los niños

Autores: Ugo Bastolla, Miriam Rodríguez García y Antonio Figueras Huerta

Dentro de las medidas que se han tomado para contrarrestar la difusión del COVID-19, una de las más debatidas en todo el mundo ha sido sin duda el cierre de los colegios, tanto por la preocupación de que estos sean un foco de infección, como ocurre en otras enfermedades, como por los altos costes sociales que comporta debilitar la educación, sobre todo para las franjas más desfavorecidas. Este documento surge de una discusión online entre un grupo de investigadores del CSIC interesados en la pandemia, a los cuales agradecemos sus contribuciones (María Asunción Campanero, Roberto Fernández-Lafuente, Susanna Manrubia, Olimpio Montero, Arnau Pujol, Victoria Moreno Arribas y Carlos Prieto) y ha llevado a una revisión crítica de la literatura científica en relación a como COVID-19 afecta a los niños y cómo ellos la propagan. Declaramos aquí un posible conflicto de interés en cuanto algunos de los redactores de este documento tenemos hijos pequeños, pero hemos intentado que nos guiara únicamente la evidencia científica disponible actualmente. Durante la tercera ola epidémica (enero 2021) hemos actualizado esta revisión con nuevos datos que en su mayoría confirman lo que ya se había aprendido, pero algunos aspectos siguen no siendo claros y las nuevas variantes del virus añaden nuevas preocupaciones.

Como resumen, destacamos que:

- **Gravedad:** Los niños suelen tener una frecuencia de infecciones graves mucho menor que los adultos en todos los niveles, desde fallecimientos a neumonías, ingresos hospitalarios e incluso síntomas leves. La mayoría de sus infecciones son asintomáticas. El síndrome multi-inflamatorio de los niños que se desarrolla después de la infección ha generado preocupación, pero es muy raro, más raro que las consecuencias post-infección que se dan en adultos, y se puede tratar bien si se descubre a tiempo.
- **Incidencia:** Los estudios de contacto y los estudios de anticuerpos concuerdan en indicar que los niños se infectan con SARS-COV-2 menos frecuentemente que los adultos, incluso en los países que no han cerrado los colegios, aunque esto se podría deber a que han resuelto la infección sin generar anticuerpos o perdiéndolos rápidamente. La diferencia decrece con la edad de los niños y se anula en la adolescencia.
- **Infectividad:** no hay consenso acerca de la capacidad de infectar de los niños en comparación con los adultos. Parece probable que los niños generen menos carga viral y tengan capacidad menor, pero no nula, de infectar a otras personas, aunque no hay consenso sobre este punto. Sin embargo, la diferencia entre la capacidad de transmitir el virus se reduce al aumentar la edad de los niños, y probablemente se anula en la adolescencia.
- **Varios estudios han analizado el efecto del cierre de los colegios sobre la propagación del virus, pero sus resultados varían mucho y dependen de la edad. En España la reapertura de los colegios ha coincidido con la fase de bajada de la segunda ola, y la tercera ola ha crecido con los colegios cerrados por vacaciones, lo cual sugiere que su efecto no ha sido muy perjudicial, como también se ha observado en varios otros países. No se ha observado riesgo incrementado en profesores ni en padres de niños de primaria, aunque sí en padres de niños adolescentes en Francia. Estudios de modelado matemático sugieren que abrir la educación está asociado a un aumento de contagios, pero no distinguen entre educación primaria, secundaria y universitaria y efectos directos e indirectos. Parece esencial garantizar medidas de control como mascarillas, renovación frecuente del aire, separación de grupos y vigilancia epidemiológica (probablemente este último ha sido el punto más débil).**

- Con la nueva variante B1.1.7 los niños siguen teniendo infecciones menos graves y menos frecuentes, pero el aumento de infectividad de la nueva variante es mayor para los niños que para los adultos (en un 20%), lo cual arroja nuevas preocupaciones.

En la bibliografía científica se han debatido ampliamente las posibles causas biológicas de las diferencias entre niños y adultos, que han sido relacionadas en particular con la expresión diferencial del receptor viral ACE2 en función de la edad, y en general todo el sistema inflamatorio del cual ACE2 es parte, con diferencias entre sus sistemas inmunes y entre sus tejidos endoteliales. Estas diferencias tienen importantes implicaciones para el debate sobre la apertura de los colegios.

Para ampliar estos contenidos, esta sección está organizada en cuatro puntos:

1. Gravedad e incidencia de COVID-19 en los niños
2. Posibles razones biológicas detrás de la menor incidencia y gravedad observada en niños
3. El debate abierto sobre la capacidad de infectar de los niños
4. Beneficios y riesgos en la educación presencial

2.4.1. Gravedad e incidencia de COVID-19 en los niños

2.4.1.1. La gravedad en niños es menor que en adultos

La COVID-19 es una enfermedad que varía de forma extrema con la edad. Los datos de mortalidad presentados por varios países indican una mortalidad que aumenta drásticamente con la edad y que es más elevada en hombres que en mujeres. El estudio de sero-prevalencia Ene-Covid, con más de 60.000 participantes, ha permitido estimar la prevalencia de infecciones y la tasa de letalidad en función de la edad en España (72, 73). Se ha estimado un fallecimiento por Covid sobre 32.000 infecciones en niños menores de 10 años y uno sobre 33.000 entre 10 y 20 años, que suben a 1 cada 3.700 y una cada 9.000, respectivamente, si se considera el exceso estadístico de muertes en vez que las muertes con Covid confirmado (74). En cambio, la tasa de defunción de varones de más de 80 años se estima en una cada 8,6 infecciones (una cada 6,1 si se considera el exceso de muertes). La menor gravedad de la infección en los niños frente a los adultos no se limita a las muertes, sino que se observa en todos los niveles de gravedad, como muestra la Figura 2.30 que reporta los casos confirmados, las hospitalizaciones, los ingresos en UCI y las defunciones en España a 10 de mayo de 2020 respecto al número de infecciones en función de la edad. También se ha observado una menor gravedad de las infecciones de niños en diversos estudios llevados a cabo en UCIs pediátricas en España (75) (estudio del

72 / Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R. et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31483-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)

73 / Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Estudio ENE-COVID19: Cuarta Ronda. Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España. Informe Preliminar: 15 de Diciembre de 2020. Disponible en: https://portalcne.isciii.es/enecovid19/informes/informe_cuarta_ronda.pdf

74 / Pastor-Barriuso, R., Pérez-Gómez, B., Hernán, MA. et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *BMJ* 2020 371:m4509. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4509>

75 / González Cortés, R., García-Salido, A., Roca Pascual, D. et al. A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units. [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *Intensive Care Med*. 2020;1-3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06146-8>

90% del total de UCIs), en China (76) y en Estados Unidos (77). Sin embargo, un reciente estudio en EEUU ha encontrado que las hospitalizaciones de pacientes menores de 19 años han aumentado 7,6 veces de mayo a noviembre de 2020 (de 2,0 a 17,2 sobre 100.000), más que el correspondiente aumento en adultos (3,0 veces, de 70,6 a 282,2) (78).

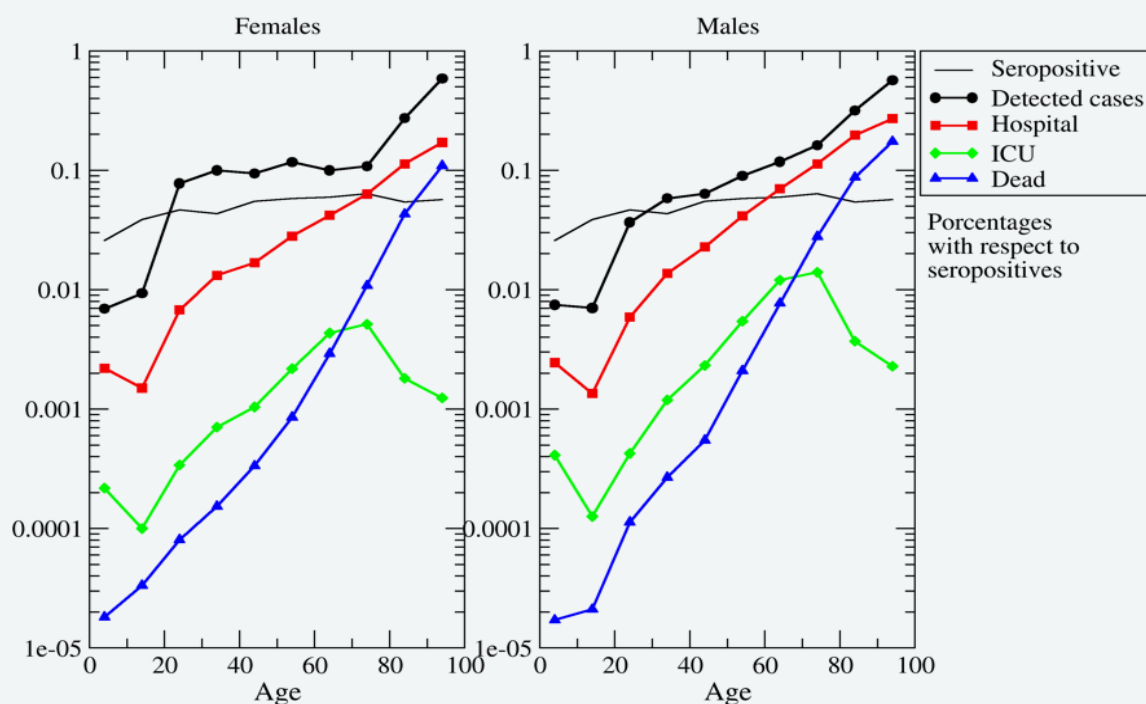


Fig.2.30. Tasas de casos confirmados, hospitalizaciones, ingresos en UCI y fallecimientos respecto a las infecciones estimadas en el estudio Ene-Covid19 a 10 de mayo de 2020 en función de la edad. Fuente: estudio Ene-Covid19

En cuanto a las neumonías, el informe de la RENAVE n. 32 del 21 de mayo (79) reporta 111/674=16,5% de neumonías en niños menores de 15 años con COVID confirmado. La incidencia de neumonía en la población general es mucho más alta: 67.120 sobre 124.671 (54%). El total se refiere a los casos para los que se ha notificado presencia o no de neumonía, que son los casos más graves que han requerido hospitalización. La tasa de niños con neumonía respecto al número de infecciones que se infieren de las pruebas serológicas es de 1 sobre 2.300. Se concluye que, si bien COVID-19 puede causar neumonías en niños, su frecuencia es menor que en adultos. No hemos encontrado datos sobre cuántas de las muertes de niños se deben a neumonías asociadas a COVID19, pero en la mayoría de los casos se mencionan otras enfermedades que podrían haber sido la causa o agravado la condición generada por COVID19.

76 / Dong, Y., Mo, X., Hu, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702-0702>

77 / Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>

78 / Levin, Z., Choyke, K., Georgiou, A., Sen, S. & Karaca-Mandic, P. Trends in Pediatric Hospitalizations for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr*. Published online January 11, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5535

79 / Informe nº 32. Situación de COVID-19 en España a 21 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedades-Transmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2032.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2021%20de%20mayo%20de%202020.pdf>

Finalmente, un documento publicado por el Ministerio de Sanidad (80) indica que el cuadro clínico de los pacientes pediátricos varía desde un cuadro leve y de vías respiratorias altas con uno o más de los siguientes síntomas: disnea, tos o dolor de garganta y/o fiebre hasta un cuadro de neumonía grave con sepsis. Se han descrito una serie de manifestaciones variadas como dolor abdominal y lesiones cutáneas localizadas en las extremidades.

COVID-19 y el síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico

El Síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico (MIS-C por sus iniciales en inglés) es una inflamación sistémica que implica fiebre persistente, inflamación y disfunción orgánica, que se ha observado en varios países durante las fases más intensas de la pandemia, como se describe por ejemplo en este artículo (81). Muchos de los niños afectados han resultado positivos a SARS-CoV-2 o bien por PCR o bien por anticuerpos, y en el promedio la enfermedad se ha desencadenado unas cuatro semanas después de la infección por SARS-CoV-2.

Se han notado importantes analogías y diferencias entre esta nueva enfermedad y el síndrome de Kawasaki, una enfermedad de origen desconocido pero que muchos autores han relacionado con los coronavirus del resfriado común, aunque no se han encontrado pruebas concluyentes.

Entre las analogías más importantes, la nueva enfermedad coincide con algunos o todos los criterios de diagnóstico para el síndrome de Kawasaki (es decir, los subtipos 'completo' o 'incompleto' / 'atípico') y se puede curar bien con las mismas medicinas, aunque es fundamental el diagnóstico temprano en ausencia del cual puede tener consecuencias graves.

Entre las diferencias más importantes, la frecuencia de la nueva enfermedad ha sido muy superior a la frecuencia de la enfermedad de Kawasaki anterior a la pandemia, aunque sigue siendo relativamente pequeña, la edad promedio ha sido más alta (7,5 respecto a 3,0 años) y se ha visto a veces acompañada de neumonía. Además, los niños afectados pueden presentar síntomas no comúnmente asociados con la enfermedad de Kawasaki que incluyen síntomas gastrointestinales agudos (dolor abdominal y diarrea o vómitos). Finalmente, el nuevo síndrome puede compartir características clínicas también con otras afecciones inflamatorias pediátricas como el síndrome de shock tóxico, el choque séptico y el síndrome de activación de macrófagos.

2.4.1.2. La incidencia observada en niños es menor que en adultos

El porcentaje de niños con COVID confirmado es más bajo que el de los adultos, lo cual se debe en gran parte a que los niños tienden a desarrollar infecciones asintomáticas que es más difícil detectar (Figura 2.30). Un estudio en Italia con 5000 participantes ha observado que la probabilidad de desarrollar síntomas de COVID-19 aumenta substancialmente con la edad, mientras que entre niños y jóvenes prevalecen los casos asintomáticos (82). Otro trabajo ha modelado matemáticamente la primera ola de la epidemia en varios países, encontrando que los síntomas clínicos se manifiestan en el 21% (intervalo creíble del 95%: 12-31%) de infecciones de 10 a 19 años de edad, que aumentan al 69% (57-82%) para personas mayores de 70 años (83).

80 / Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Documento técnico: Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. [Internet]. 18 de Junio de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf

81 / Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

82 / Poletti, P., Tirani, M., Cereda, D. et al. Probability of symptoms and critical disease after SARS-CoV-2 infection. *arXiv:2006.08471v2 [q-bio.PE]* <https://arxiv.org/abs/2006.08471>

83 / Davies, N.G., Klepac, P., Liu, Y. et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>

Pero las infecciones de los niños no sólo son más difíciles de encontrar, sino que parecen ocurrir en número menor. El estudio de seroprevalencia Ene-Covid19 (72) ha encontrado que **los niños menores de 10 años presentan una seroprevalencia significativamente menor que los adultos**: de 0 a 4 años es de un 5,1% (Intervalo de confianza de 95% 3,8-7,0) y de 5 a 9 años de un 7,4% (5,9-9,1) frente a un 9,9% (9,4-10,4) para la población general. Sin embargo, esta diferencia se ha reducido con respecto a las que se observaron en la primera ronda del estudio (72), y no es significativa para niños mayores de 10 años. Resultados parecidos se han observado en otros países, por ejemplo en Ginebra (Suiza) (84) se encontró que los niños pequeños parecen tener una menor seroprevalencia que los adultos, y un menor riesgo de padecer consecuencias graves si se infectan. Un meta-análisis (85) reporta que la mayoría de los estudios de cribado de población son consistentes con una menor seroprevalencia en niños respecto a adultos, aunque la seroprevalencia de los adolescentes es similar a la de los adultos.

La menor tasa de infección de los niños puede aparecer sorprendente, porque los niños suelen tener contactos de mayor duración y proximidad que los adultos (86) y se podría esperar que se infecten más. Una posible explicación podría ser el confinamiento más severo de los niños comparado con los adultos durante la primera ola en España, pero algunas observaciones sugieren que el virus estaba circulando en algunas zonas de España ya durante los meses de enero y febrero 2020 en los cuales los colegios no estaban cerrados; por ejemplo trazas de SARS-CoV-2 han sido encontradas en muestras de agua residual de Valencia de febrero 2020 (87) y de Barcelona de enero 2020 (88). Además, la experiencia de países que no cerraron los colegios, como Suecia e Islandia, sugieren que aun sin cierre de colegios, los niños tienen una menor capacidad de infectarse que los adultos, si bien esta no es despreciable. En Islandia (89) las pruebas masivas de anticuerpos mostraron que "los niños menores de 10 años tienen menos probabilidades de infectarse que los adultos y, si se infectan, tienen menos probabilidades de enfermarse gravemente... Incluso si los niños se infectan, es menos probable que transmitan la enfermedad a otros que a los adultos. No hemos encontrado una sola instancia de un niño infectando a los padres". En Suecia (89) pruebas serológicas sobre una muestra de 1.100 personas encontraron una seroprevalencia del 4,7% para niños y adolescentes, comparada con 6,7% para adultos.

Finalmente, la existencia de diferencias biológicas entre niños y adultos se deduce también de la diferencia de infección entre padres e hijos, sugerida por los estudios serológicos y confirmada por estudios como el realizado en Baden-Württemberg (Alemania) entre abril y mayo de 2020 (90) con casi 5.000 participantes, mitad de ellos niños y mitad progenitores, en el cual se encontró una frecuencia de anticuerpos tres veces menor en los niños que en sus padres (0,6% frente a 1,8%) con una alta incidencia de infectados asintomáticos.

84 / Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G. et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020;396(10247):313-319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)

85 / Viner, R.M., Mytton, O.T., Bonell, C. et al. Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.05.20.20108126; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108126>

86 / Fumanelli, L., Ajelli, M., Manfredi, P., Vespignani, A., Merler, S. Inferring the structure of social contacts from demographic data in the analysis of infectious diseases spread. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(9):e1002673. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002673>

87 / Randazzo, W., Cuevas-Ferrando, E., Sanjuan, R., Domingo-Calap, P., Sanchez, G. Metropolitan Wastewater Analysis for COVID-19 Epidemiological Surveillance. *medRxiv* 2020.04.23.20076679; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076679>

88 / Chavarria-Miró, G., Anfruns-Estrada, E., Guix, S. et al. Sentinel surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater anticipates the occurrence of COVID-19 cases. *medRxiv* 2020.06.13.20129627; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20129627>

89 / Highfield, R. Coronavirus: hunting down COVID-19. Science Museum Group. [Internet]. 27 April 2020. Disponible en: <https://www.sciencemuseumgroup.org.uk/blog/hunting-down-covid-19/>

90 / Tönshoff B, Müller B, Elling R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany. *JAMA Pediatr*. January 22, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0001

Pueden existir varias posibles explicaciones de la diferencia de seropositividad entre niños y adultos. En primer lugar, las infecciones asintomáticas, que son más frecuentes en los niños, llevan a producir menos anticuerpos que se pierden más rápidamente (91) y podrían no ser detectados aunque los niños se hayan infectado. En segundo lugar, se ha propuesto que los niños podrían infectarse y resolver la infección gracias a su inmunidad innata, que no depende de la generación de anticuerpos específicos y que es más activa que en los adultos, o puede haber también otras razones biológicas que protegen los niños de las infecciones por SARS-CoV-2, como discutimos más tarde. De todas maneras, es innegable que muchos menos niños que adultos han sido ingresados por COVID-19, y si esto se debiera a un sistema inmune capaz de controlar el virus más rápidamente también sugeriría que los niños tienen menor capacidad de transmitir el virus, particularmente si la transmisibilidad de las infecciones subclínicas es baja.

En resumen, hasta el momento los niños que se infectan de COVID-19 lo hacen de manera menos grave que los adultos y muchos de ellos son asintomáticos. Además, los datos de seroprevalencia sugieren que los niños se infectan menos frecuentemente que los adultos, aunque esta observación se podría deber a que sus anticuerpos decaen más rápidamente. Estos datos apoyan la hipótesis de que existen diferencias importantes entre niños y adultos.

2.4.2. Posibles razones biológicas detrás de la menor incidencia y gravedad observada en niños

La baja propensión de los niños a desarrollar infecciones graves, y posiblemente también a infectarse, se ha debatido mucho en la literatura, y se han propuesto por lo menos tres clases de teorías que podrían explicarlo, y que se resumen a continuación: una basada en diferencias del sistema inmune de niños y adultos, otra basada en el sistema endotelial y la tercera y más importante basada en las diferencias del receptor viral ACE2.

2.4.2.1. Inmunidad innata entrenada e Inmunidad cruzada respecto a otros coronavirus

Se ha propuesto que los niños podrían ser más resistentes a COVID-19 porque su inmunidad innata, que no desarrolla anticuerpos específicos, es más fuerte que en los adultos, lo cual podría explicar la menor frecuencia de niños con anticuerpos frente a SARS-CoV-2 que podrían haber sido infectados por SARS-CoV-2 y haber resuelto la infección con la inmunidad innata antes de que haya causado consecuencias graves (92).

Según algunas teorías, la mayor fortaleza del sistema inmune innato en los niños se puede deber a la llamada inmunidad entrenada, favorecida por los coadyuvantes de las vacunas contra otros patógenos a las cuales los niños están sometidos. Las vacunas desatan la inmunidad específica, pero contienen también adyuvantes que potencian la respuesta del organismo estimulando la inmunidad innata que coopera con la específica favoreciendo su estimulación (93).

91 / Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

92 / Midulla, F., Cristiani, L., Mancino, E. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001617. <https://doi.org/10.1183/13993003.01617-2020>

93 / Asociación Española de Pediatría (AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP. Capítulo 46 – Inmunología y vacunas. Adyuvantes: moduladores de la inmunidad innata. [Internet]. Febrero 2019. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-46#8>

Por otro lado, se ha observado que las infecciones con los coronavirus del resfriado común antes de la aparición de SARS-COV-2 pueden producir anticuerpos neutralizantes que tienen una actividad cruzada importante también contra SARS-COV-2 (94). Estos anticuerpos han sido observados con mayor frecuencia en niños menores de 16 años (en 21 de 48 donantes) que en adultos (1 sobre 43), lo cual sugiere que también el sistema inmune adaptativo de los niños pueda ser más efectivo para contrarrestar la infección de SARS-COV-2.

Pero hay dudas sobre la relevancia de estos resultados: Pierce et al. (95). compararon la respuesta inmune de niños y adultos infectados con SARS-COV-2, encontrando que la respuesta de los adultos era más fuerte tanto a nivel de leucocitos T como a nivel de anticuerpos neutralizantes, lo cual en la opinión de los autores indica que la mayor gravedad de la infección en los adultos no se debe a la menor efectividad de su respuesta inmune adaptativa. Además, varios estudios han demostrado que la fase más severa del Covid-19 se debe a la excesiva respuesta inflamatoria y tiene lugar cuando el virus ya está presente en cantidades muy pequeñas (96) o incluso ha desaparecido del organismo y el paciente ha sido dado de alta del hospital (97).

2.4.2.2. Sistema endotelial

Se ha observado que los trombos caracterizan muchas de las manifestaciones más graves de COVID-19 en adultos. Se ha propuesto, por lo tanto, que el mejor estado del sistema endotelial de los niños les protegería de los trombos y reduciría el porcentaje de infecciones graves (98). Hay que destacar, sin embargo, que esta teoría no explica la menor incidencia de neumonías en los niños. Además, la degradación de ACE2 por parte del virus puede favorecer la formación de trombos, por lo cual esta explicación podría ser complementaria a aquella basada en ACE2.

2.4.2.3. Cambios con la edad de la expresión del receptor viral ACE2

El receptor viral ACE2 es una proteína de membrana que corta péptidos y juega un papel fundamental para regular los procesos inflamatorios agudos y crónicos, regulando negativamente los péptidos pro-inflamatorios de los sistemas de angiotensina y bradiquinina. A pesar de su importancia, antes de la pandemia no había mucha información sobre los cambios de expresión de ACE2 con la edad. Un trabajo de 2006 midió el nivel de la proteína ACE2 en biopsias de pulmones de ratas adultas, viendo que decrece con la edad, más marcadamente en los machos que en las hembras (99). Este resultado fue confirmado en 2016 en aorta de ratones, donde se encontró que todas las componentes inflamatorias del sistema de angiotensina aumentan con la edad mientras las componentes anti-inflamatorias decrecen (100).

94 / Ng, KW., Faulkner, N., Cornish, GH. et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020;370(6522):1339-1343. doi:10.1126/science.abe1107

95 / Pierce, CA., Preston-Hurlburt, P., Dai, Y. et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med*. 2020 Oct 7;12(564):eabd5487. doi: 10.1126/scitranslmed.abd5487

96 / Wu, M., Chen, Y., Xia, H. et al. Transcriptional and proteomic insights into the host response in fatal COVID-19 cases. *Proc Natl Acad Sci Nov 2020*, 117 28336-28343; DOI: 10.1073/pnas.2018030117

97 / Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. medRxiv 2021.01.15.21249885; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>

98 / Cyranoski, D. Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries. *Nature*. 2020;582,324-325. doi: 10.1038/d41586-020-01692-

99 / Xie, X., Chen, J., Wang, X., Zhang, F., Liu, Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166-2171. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>

100 / Yoon HE, Kim EN, Kim MY, et al. Age-Associated Changes in the Vascular Renin-Angiotensin System in Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; doi:10.1155/2016/6731093

Sin embargo, estudios llevados a cabo durante la pandemia han arrojado resultados contradictorios. Analizando la expresión de ACE2 en varios tejidos en experimentos de single-cell, se ha visto que el gen de ACE2 empieza a expresarse durante el último estadio de la vida fetal y crece en los primeros tiempos de vida hasta alcanzar un máximo que depende del tipo celular, aproximadamente entre 10-25 años en el tramo respiratorio alto y 25-40 años en el alveolo pulmonar (101). Después de esta edad los estudios experimentales sugieren una disminución de mRNA de ACE2 con la edad, que se ha observado también analizando la base de datos GTex de expresión génica de varios tejidos humanos, encontrando “una reducción de la expresión de ACE2 con la edad y en individuos con diabetes (...) que establece una fuerte correlación negativa entre expresión de ACE2 y mortalidad por COVID-19” (102). Otro estudio encontró una disminución de la expresión de ACE2 con la edad en pulmones de ratones (103). Resumiendo, la evidencia disponible demuestra que ACE2 varía de manera no monótona con la edad, aunque en la literatura se ha hecho hincapié que ACE2 es menor en niños que en adultos, por ejemplo en células epiteliales nasales (104).

A nivel de proteína de membrana se observan grandes variaciones entre célula y célula y entre individuo e individuo que dificultan el análisis, y no se ha alcanzado un acuerdo sobre si ACE2 es más abundante en promedio en células de adultos (105) o de niños (106, 107). A nivel de proteína soluble sólo se ha reportado que ACE2 es más abundante en el suero de los adultos (108). Estos resultados son solo aparentemente contradictorios porque se sabe que ACE2 es eliminado de las membranas celulares hacia el suero, del cual es eliminado a través de la orina, por la proteasa ADAM17/TACE (109), cuya expresión aumenta con la edad (110). Eso implica que la edad en la cual se alcanza el máximo de ACE2 proteína de membrana es anterior a la edad a la que más se expresa ACE2.

101 / Muus, C., Luecken, M.D., Eraslan, G. et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv* 2020.04.19.049254; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254>

102 / Chen, J., Jiang, Q., Xia, X., Liu, K., Yu, Z., Tao, W., Gong, W., Han, J. J. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*. 2020;19(7):10.1111/accel.13168. <https://doi.org/10.1111/accel.13168>

103 / Boeshaghi S. & Lior Pachter. Decrease in ACE2 mRNA expression in aged mouse lung. Preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.021451>

104 / Bunyavanich, S., Do, A. & Vicencio, A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020;323(23):2427–2429. doi:10.1001/jama.2020.8707. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766524>

105 / Inde, Z., Yapp, C., Joshi, GN. et al. Age-dependent regulation of SARS-CoV-2 cell entry genes and cell death programs correlates with COVID-19 disease severity. Preprint. *bioRxiv*. Published 2020 Sep 13. doi:10.1101/2020.09.13.276923

106 / Ortiz, ME., Thurman, A., Pezzulo, AA. et al. Heterogeneous expression of the SARS-Coronavirus-2 receptor ACE2 in the human respiratory tract. *Ebiomedicine*. 2020 Oct;60:102976. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102976

107 / Zhang, Z., Guo, L., Huang, L. et al. Distinct disease severity between children and older adults with COVID-19: Impacts of ACE2 expression, distribution, and lung progenitor cells, *Clinical Infectious Diseases*, 2021;, ciaa1911, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1911>

108 / Pavel, A.B., Wu, J., Renert-Yuval, Y. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 protein expression in serum is significantly associated with age. *Allergy*. 2020. doi:10.1111/all.14522

109 / Lambert, DW., Yarski, M., Warner, FJ. Et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem*. 2005; 280:30113-9. DOI: 10.1074/jbc.M505111200

110 / Dou, H., Feher, A., Davila, AC. Et al. Role of Adipose Tissue Endothelial ADAM17 in Age-Related Coronary Microvascular Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 37:1180-1193. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309430

Estos complejos cambios de ACE2 con la edad son complicados aún más por bucles de regulación positiva en los cuales los péptidos inflamatorios de angiotensina y bradiquinina que ACE2 limita influyen negativamente sobre su expresión, estabilizando un estado de alta inflamación que es característico de la edad avanzada (inflammaging, 111) y de muchas enfermedades inflamatorias que actúan como comorbilidades en Covid-19 (112).

2.4.2.4. El debate sobre el papel de ACE2

Los cambios de ACE2 con la edad han sugerido la teoría según la cual la menor expresión de ACE2 en niños dificultaría la infección por SARS-CoV-2 y protegería a los niños. Sin embargo, esta teoría del “ACE2 malo” presenta varias dificultades: (1) El coronavirus NL63, que tiene el mismo receptor, infecta muy eficientemente a los niños a pesar que su capacidad de interactuar con ACE2 es mucho menor que para SARS-CoV-2; (2) Los niños menores de 2 años tienen Covid-19 más severo que los niños mayores (Figura 2.30) a pesar de tener menos ACE2 y lo mismo pasa en la comparación entre ancianos y adultos jóvenes; (3) La expresión del receptor viral no siempre favorece la propagación del virus. Un modelo matemático desarrollado en 2004 por dos físicos de la Universidad de Girona, Joaquim Fort y Vicenç Méndez, predice que la propagación del virus en el organismo alcanza un nivel máximo en función de la cantidad del receptor, por encima del cual se ralentiza (113), en particular si el virus interactúa con gran afinidad con el receptor. Se ha propuesto que SARS-COV-2 podría propagarse en el régimen dinámico en el cual el aumento de ACE2 no favorece su propagación en el organismo (114).

Existe también una teoría opuesta, según la cual ACE2 reduce la severidad de Covid-19 porque protege los órganos de la inflamación aguda (115) que es la mayor causa del Covid-19 severo. Esta teoría se apoya sobre la disminución de ACE2 con la edad y con el sexo masculino (el gen de ACE2 se encuentra en el cromosoma X y, aunque en las hembras una copia del cromosoma X es silenciada epigenéticamente, el silenciamiento de muchos genes disminuye con la edad). Esto va de acuerdo con la mayor parte de la evidencia existente, aunque no hay consenso unánime, y se apoya sobre la disminución de ACE2 en las enfermedades inflamatorias crónicas (diabetes, hipertensión, enfermedades renales y circulatorias) que constituyen comorbilidades para Covid-19 (116), sobre la cual el consenso era unánime por lo menos antes de la pandemia, y en factores de riesgo como el déficit de vitamina D.

Estas consideraciones sugieren una correlación negativa entre expresión de ACE2 y letalidad por Covid-19, y un mecanismo causal: la degradación de ACE2 por SARS-COV-2 impide que ACE2 pueda degradar los péptidos proinflamatorios de angiotensina y bradiquinina y contribuye a la reacción inflamatoria excesiva y a la formación de trombos que caracterizan el Covid-19 severo.

111 / Franceschi, C., Capri, M., Monti, D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007 Jan;128(1):92-105. doi: 10.1016/j.mad.2006.11.016

112 / Pagliaro, P. & Penna C. ACE/ACE2 Ratio: A Key Also in 2019 Coronavirus Disease (Covid-19)?. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:335. doi:10.3389/fmed.2020.00335

113 / Ortega-Cejas, V., Fort, J., Méndez, V., Campos, D. Approximate solution to the speed of spreading viruses. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2004 Mar;69(3 Pt 1):031909. doi: 10.1103/PhysRevE.69.031909

114 / Bastolla, U. Mathematical model of SARS-Cov-2 propagation versus ACE2 fits COVID-19 lethality across age and sex and predicts that of SARS, supporting possible therapy. <http://arxiv.org/abs/2004.07224>. Preprint

115 / Imai, Y., Kuba, K., Rao, S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436, 112–116 (2005). <https://doi.org/10.1038/nature03712>

116 / The OpenSAFELY Collaborative, Williamson, E., Walker, A.J., Bhaskaran, K.J. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv* 2020.05.06.20092999; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>

El principal problema de la teoría del “ACE2 bueno” es justamente el caso de los niños, que tienen bajos niveles de ACE2 pero tienen una enfermedad mucho menos severa. Sin embargo, en los niños todo el sistema de angiotensina es más balanceado hacia el lado anti-inflamatorio: hay menor expresión de la proteasa ADAM17-TACE que degrada ACE2 y que activa la potente citoquina inflamatoria Tumor necrosis factor TNF- y mayor expresión del receptor alternativo de angiotensina ATR2 que limita sus efectos inflamatorios. Por estas razones los bajos niveles de ACE2 podrían jugar un papel menos negativo en los niños.

El debate si ACE2 es bueno o malo sigue siendo abierto y necesita de datos clínicos controlados. Bajo el punto de vista clínico, la teoría del “ACE2 malo” ha llevado a proponer que los “angiotensin receptor blockers” (ARB) usados para tratar la hipertensión pueden favorecer la propagación de SARS-CoV-2 porque tienen un efecto positivo sobre ACE2, pero un meta-análisis de varios estudios clínicos ha mostrado que los ARB reducen la mortalidad por Covid-19 en pacientes con hipertensión (114).

2.4.2.5. Síndrome inflamatorio pediátrico mutisistémico

La degradación de ACE2 por SARS-CoV-2 dificulta que la inflamación iniciada por el virus se pare. Esta consideración sugiere un posible mecanismo que podría relacionar Covid-19 con el síndrome hiper-inflamatorio de los niños (MIS-C por sus iniciales en inglés), que suele desarrollarse unas cuatro semanas después de la infección. Afortunadamente, el número de afectados es bajo y, si se descubre a tiempo, esta enfermedad tiene buen pronóstico.

Un mecanismo parecido podría valer incluso para la enfermedad inflamatoria de Kawasaki, que también afecta a los niños y cuya etiología sigue siendo muy debatida. Estudios de seroprevalencia realizados en Japón han encontrado anticuerpos contra los coronavirus NL63, que usa ACE2, y 229E, que usa como receptor CD13, otra proteasa del sistema de angiotensina como ACE2, en más del 50% de los enfermos de Kawasaki (117). Aunque la probabilidad de infección por NL63 no era significativamente más alta en el conjunto de enfermos de Kawasaki que en el control, esto no implica rechazar la hipótesis de que la infección juegue un papel causante, porque la diferencia entre los dos conjuntos se puede deber a diferencias a nivel del sistema inmune o del receptor del paciente, y no al hecho de haber sido infectado, que es bastante común en los niños. La analogía entre MIS-C y enfermedad de Kawasaki está estimulando nuevas investigaciones que pueden esclarecer posibles causas y sugerir mejores terapias para esta rara pero importante enfermedad.

2.4.3. El debate sobre la capacidad de infectar de los niños

Al inicio de la pandemia se creía que la probabilidad de transmisión de los niños era significativamente mayor que en los adultos, por eso el cierre de los colegios fue una de las primeras medidas de confinamiento. Al ser una enfermedad nueva, esta idea surgía a partir del conocimiento de otras enfermedades respiratorias, como la gripe, donde los niños son grandes contagiadores. Fue, de hecho, común el uso del término super-contagiadores en los medios de comunicación desde el principio de la pandemia.

En la actualidad se conocen muchos más datos de los disponibles cuando se tomó la decisión de cerrar los colegios que indican que el COVID-19 no se comporta como una gripe. Un claro ejemplo es la incidencia por edad de una y otra enfermedad. Mientras la gripe es mucho más frecuente en niños que en adultos, COVID-19 parece comportarse de la forma opuesta. La menor gravedad e incidencia (con los sesgos anteriormente discutidos) de la enfermedad en los niños hace clave el estudio del papel de los niños en la propagación del coronavirus para evaluar los riesgos de apertura de colegios.

117 / The OpenSAFELY Collaborative, Williamson, E., Walker, A.J., Bhaskaran, K.J. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. medRxiv 2020.05.06.20092999; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>

2.4.3.1. ¿Menor incidencia y gravedad significa una menor transmisión de la enfermedad en niños? El debate de la carga viral

Un importante punto de debate ha sido si los niños, que suelen tener infecciones menos graves y aparentemente menos frecuentes que los adultos, desarrollan o no menor carga viral, lo cual podría implicar una menor capacidad de transmitir el virus.

El debate se ha centrado en un artículo todavía no publicado (118), en el momento de redactar este informe, del grupo de Christian Drosten del hospital de la Charité de Berlín, uno de los grupos más influyentes en este ámbito, que declaran no ver diferencias significativas entre niños y adultos. Este artículo reporta diferencias significativas de carga viral entre niños en la etapa escolar infantil y adultos. Los autores han considerado que estas diferencias no son significativas porque consideraron todas las posibles comparaciones entre edades, lo cual sube el umbral de significatividad por comparaciones múltiples, que es un criterio demasiado estricto en este caso en el cual la comparación interesante era entre niños y adultos.

La interpretación de los autores ha sido criticada por el análisis estadístico adoptado (119, 120). En particular, Alasdair Munro ha opinado que “la conclusión más probable es que estos resultados evidencien una diferencia significativa de carga viral en relación con la edad”.

Otra crítica importante es que los autores no aclaran como han seleccionado los pacientes. En sus cohortes hay muchos menos niños que adultos, lo cual podría deberse a seleccionar sólo niños con síntomas y excluir a los asintomáticos que es esperable que reducirían aún más la carga viral observada. Por estas razones no se puede concluir mucho de este estudio, en particular, aunque las diferencias de carga viral sean probablemente significativas desde el punto de vista estadístico, el hecho que puedan o no influenciar la dinámica de transmisión de SARS-CoV-2 dependería en manera determinante de cómo se cuantifica la carga viral de los muchos niños asintomáticos.

De manera parecida, el grupo de Isabella Eckerle (121) en Ginebra midió carga viral de neonatos encontrando cargas virales comparables a la de los adultos. En contraste, un estudio Japonés (122) encontró carga viral significativamente menor en niños que en adultos y, más importante, demostró que una menor carga viral antes de la fase de “limpieza” en la cual el virus empieza a bajar implica una menor propensión a transmitir el virus. Hay que evidenciar que la carga viral es una cantidad dinámica, que empieza con una cantidad aleatoria de partículas virales transmitidas por una persona infectada, alcanza un máximo que depende de la velocidad de transmisión del virus en el organismo y de la rapidez del sistema inmune en controlarlo y decae posteriormente, pero en muchos casos no está claro si las cargas virales que se están midiendo representan el valor máximo alcanzado en cada paciente, que según el estudio japonés citado arriba se correlaciona con la capacidad de

118 / Shirato, K., Imada, Y., Kawase, M., Nakagaki, K., Matsuyama, S., Taguchi, F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol.* 2014;86(12):2146-2153. <https://doi.org/10.1002/jmv.23950>

119 / Jones, T.C., Mühlemann, B., Veith, T. et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *medRxiv* 2020.06.08.20125484; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484>

120 / Expert reaction to a preprint looking at the amount of virus from those with COVID-19 in different age groups. *Science Media Centre.* [Internet]. Abril 2020. Disponible en: <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-a-preprint-looking-at-the-amount-of-virus-from-those-with-covid-19-in-different-age-groups/>

121 / L'Huillier, A.G., Torriani, G., Pigny, F., Kaiser, L., Eckerle, I. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents. *medRxiv* 2020.04.27.20076778; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20076778>

122 / Kawasuji, H., Takegoshi, Y., Kaneda, M. et al. Viral load dynamics in transmissible symptomatic patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.06.02.20120014; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120014>

transmitir el virus. Drosten, autor del estudio que no reporta diferencias significativas de carga viral entre niños y adultos, sugiere un posible sesgo que llevaría a infra-estimar la carga viral de los niños: como sus síntomas son más leves, es posible que se les examine más tarde cuando el virus ya está remitiendo. Munro, que defiende la posición opuesta, está más preocupado por el sesgo opuesto, según el cual se tiende a analizar sólo niños sintomáticos, que podrían tener una carga viral más alta. Los autores de este capítulo nos decantamos por esta segunda interpretación, pero tenemos que reconocer que no se ha alcanzado un consenso unánime.

Hemos de mencionar que, aunque la carga viral de los niños se demostrara menor, no sería decisivo para afirmar que los niños contagian menos que los adultos ya que suelen tener contactos de mayor duración y proximidad (86). Por ello es fundamental evaluar las evidencias epidemiológicas, mayoritariamente en colegios, relacionadas con la transmisión.

2.4.3.2. Estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos confirman que los niños tienen menor propensión a infectarse. El estudio Kids Corona (123) realizado en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona ha examinado 724 niños y niñas que convivieron con un progenitor positivo por SARS-CoV-2, encontrando que se infectaron en una proporción menor aunque similar a los adultos (17,5% frente a 18,9%) y que el 99% de los niños mostró síntomas de poca gravedad.

Un meta-análisis mencionado anteriormente (85), analizando 18 estudios de trazado de contactos, encontró que los niños menores de 18 años tienen un riesgo relativo de 0,56 respecto a los adultos de ser un contacto infectado (intervalo creíble 0,37-0,85 con heterogeneidad del 95%). Esta diferencia es más acentuada para los niños menores de 12 años. Tres estudios encontraron una transmisión mínima en los colegios a partir de niños o profesores infectados. De forma similar, otro meta-análisis de estudios de contactos en ámbito familiar encontró una menor probabilidad de transmisión hacia niños que hacia adultos (16,8% respecto a 28,3%, un 59%) (124).

Sin embargo, aunque los primeros estudios sugerían que los niños tienen menos tendencia a infectar otras personas que los adultos, este dato no se ha podido confirmar por la dificultad de identificar con seguridad el caso índice y porque este extremo depende en manera crítica de las ocasiones que los niños tienen para infectarse primeros. Los investigadores están muy divididos sobre este punto, como prueba el debate sobre la carga viral anteriormente descrito.

Confirmando estos temores, la decisión de abrir los colegios no está exenta de riesgos. En mayo 2020 Israel volvió a abrir los colegios, pero tuvo que cerrar muchos de ellos a raíz de brotes entre adolescentes, algunos de los cuales estaban asociados a la relajación del uso de mascarilla por una ola de calor (125), lo cual subraya la importancia de las medidas de control. En Reino Unido el gobierno tuvo que abortar el proyecto de volver a abrir los colegios antes del verano por no ser realista respecto a los recursos necesarios para hacerlo de manera segura.

123 / Children have a similar prevalence of COVID-19 antibodies to adults, but more than 99% have mild symptoms. Sant Joan de Déu Barcelona – Hospital. [Internet]. 9 de Junio de 2020. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/en/children-have-similar-prevalence-covid-19-antibodies-adults-more-99-have-mild-symptoms>

124 / Madewell, ZJ., Yang, Y., Longini, IM., Halloran, ME. & Dean, NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2031756. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.31756

125 / Coughlan, S. Coronavirus: Plan dropped for all primary pupils back in school. BBC News. [Internet]. 9 June 2020. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/education-52969679>

Resumiendo, los estudios epidemiológicos sugieren que el beneficio sanitario de cerrar los colegios no fue tan elevado. Estas nuevas informaciones permiten ahora evaluar la decisión de cerrar los colegios estimando la relación entre beneficios sanitarios y costes sociales. Este tema está muy bien discutido en el artículo de Tomás Pueyo “Coronavirus: prevenir la siembra y la propagación” traducido al castellano por Antonio Figueras (126), cuya lectura recomendamos.

2.4.4. Beneficios y riesgos en la educación presencial

Las medidas que se han tomado para reducir el riesgo de contagio en los niños, en particular el cierre de los colegios, han sido objeto de un debate animado en todos los países donde se han implementado, y la sociedad española no ha sido excepción. Este debate se ha reflejado también en la plataforma Salud Global del CSIC, y se reporta a continuación.

Cerrar los colegios no parece haber tenido un efecto mensurable sobre el número de casos de COVID-19 entre los niños. Los niños no son un grupo de riesgo en COVID-19 y parece que tienen un papel menos importante en su transmisión, aunque son necesarios una vigilancia más activa y estudios dirigidos a investigar la transmisión del virus en los colegios y en casa. El efecto negativo de cerrar los colegios se tiene que evaluar respecto a los posibles efectos positivos que puede tener para mitigar la pandemia.

2.4.4.1. El cierre de los colegios tiene grandes costes, sobre todo sociales

El cierre de los colegios comporta altos costes sociales, comenzando por los déficits en la formación de los niños y, a raíz de estos, el agrandamiento de las desigualdades entre niños cuyas familias y colegios puedan permitirse la educación a distancia y niños que no tienen esta posibilidad. También puede comportar posibles consecuencias negativas sobre la socialización y la salud mental de los niños, incluyendo un aumento substancial del número de horas en interiores usando pantallas. De hecho el uso de pantallas (127) no es recomendable en menores de 5 años lo que dificulta la enseñanza a distancia en los niños de infantil.

Desde el punto de vista de los padres, el cierre de los colegios ha comportado problemas de conciliación laboral y ha incrementado la desigualdad de género, dado que la mayor carga que deriva del cierre de los colegios suele recaer más frecuentemente sobre las mujeres. Por ejemplo, se ha observado (128) que las científicas mujeres han participado a la elaboración de artículos sobre la pandemia menos activamente de lo que hubiera sido esperable, lo cual se ha atribuido al incremento de sus tareas de cuidado de los niños.

El cierre de los colegios también puede tener consecuencias sanitarias adversas para los familiares de apoyo. En nuestra cultura es frecuente que sean los abuelos de alta edad quienes se encarguen de los niños si los colegios están cerrados, pero las personas mayores son justamente aquellas que necesitan más protección. Un cierre prolongado de los colegios sin un confinamiento estricto podría provocar un aumento del contacto con el virus de la población de mayor edad. Es difícil evaluar este impacto, pero probablemente su magnitud sea menor que si los colegios permanecen abiertos.

126 / Figueras, A. Coronavirus: prevenir la siembra y la propagación. Medium. [Internet]. 13 de Mayo 2020. Disponible en: <https://medium.com/tomas-pueyo/coronavirus-prevenir-la-siembra-y-la-propagaci%C3%B3n-b2427ce0898>

127 / American Academy of Pediatrics. Media and Young Minds. Pediatrics. November 2016, 138 (5) e20162591; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2591>

128 / Zimmer, K. Gender Gap in Research Output Widens During Pandemic. The Scientist. [Internet]. 25 June 2020. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/gender-gap-in-research-output-widens-during-pandemic-67665>

2.4.4.2. El riesgo de la apertura de los colegios depende de la edad de los niños

A pesar de estas dificultades, los nuevos conocimientos sugieren que la vuelta controlada a las actividades escolares puede tener una relación positiva entre beneficios y costes, en particular en la franja de edad hasta los 10 años, pero con precauciones importantes: el riesgo cero no existe y dependiendo de la situación epidemiológica se pueden dar brotes.

Es muy difícil conseguir que los niños pequeños usen mascarilla, y su uso no está recomendado por debajo de los dos años. Sin embargo, los niños hasta seis años tienen una probabilidad de infectarse que se puede estimar en un tercio de la de los adultos según los datos serológicos, y también una baja probabilidad de transmitir el virus. Si el factor de transmisión del virus R_0 se estima entre dos y tres en los adultos, y si la tasa de infección de los niños reflejara únicamente su propensión a infectarse, para niños de cinco años o menos podríamos estimar que R_0 sea menor de uno, lo cual significaría que la probabilidad de brotes es baja aún en ausencia de medidas de contención tales como las mascarillas que, por supuesto, seguirían siendo recomendables cuando sea posible. Para esta clase de edad habría que vigilar sobre la aparición del síndrome inflamatorio multisistémico, cuya manifestación más clara es la fiebre persistente, y que es necesario reconocer a tiempo para poder curar eficazmente.

De manera parecida, para los niños de primaria entre los seis y los diez años el riesgo de reabrir las clases seguiría siendo reducido, y habría grandes beneficios en términos de aprendizaje, conciliación familiar y desarrollo emocional. Para esta clase de edad habría que imponer el uso de mascarilla e intentar reducir los riesgos asociados a los comedores. En cambio, la sugerencia de reducir las clases de 25 a 20 alumnos, en nuestra opinión, determinaría una reducción pequeña del riesgo comparada con los problemas que determinaría.

Sin embargo, los jóvenes por encima de los 20 años tienen una propensión a infectarse similar a la de los adultos, una alta propensión a hacerlo de forma asintomática y más difícil de controlar, frecuentan clases con muchos participantes y alta probabilidad de contagio, y no causan normalmente problemas de conciliación familiar si frecuentan clases en remoto, aunque la disminución de los contactos sociales en una etapa de maduración importante puede tener un coste afectivo y psicológico. En este caso, la relación coste-beneficios parece sugerir que sería conveniente priorizar los cursos universitarios no presenciales, que en el periodo del confinamiento han dado buenos resultados. Asimismo, sería necesario ayudar a las familias más desfavorecidas para adquirir equipamiento informático. Consideraciones parecidas probablemente valgan para estudiantes de bachillerato de más de 16 años.

En la franja de edad intermedia, entre 10 y 16 años (los dos últimos años de primaria y el instituto), la situación no está tan clara. Los riesgos de infección son comparables con aquellos de los adultos, aunque un poco menores, pero estos niños en general no son todavía autosuficientes, y cerrar su colegio puede generar problemas tanto de conciliación familiar como de aprendizaje, y también de naturaleza psicológica en una edad difícil como es la adolescencia. Quizás en este caso sería conveniente reabrir los colegios con medidas adicionales respecto a los niños de menos de 10 años, como reducir el tamaño de las clases aumentando el número de profesores o alternar entre clases presenciales y en remoto e introducir la obligación de usar las mascarillas durante las clases.

Riesgos de contagios mediados por niños asintomáticos

Como hemos dicho arriba, los niños menores de 10 años tienen menor incidencia de la enfermedad e infecciones de menor gravedad que los niños mayores, por lo cual la apertura de sus colegios parece tener más beneficios que riesgos. Sin embargo, la menor gravedad de sus infecciones no descarta que los niños transmitan el virus.

Un estudio (91) que realizó el seguimiento de 37 personas asintomáticas positivas a la PCR mostró que tenían niveles detectables del virus durante más tiempo que aquellos que tenían síntomas. Por lo tanto, es posible que las personas asintomáticas sean incluso más contagiosas que las que tienen síntomas. También sabemos que las personas pre-sintomáticas, en los primeros días después de la infección con Sars-CoV-2, también son altamente contagiosas (129).

Riesgos durante la temporada de infecciones respiratorias

Se temía que en otoño y principios de invierno el control de Covid-19 sería complicado por la coincidencia de otras enfermedades respiratorias como la gripe que complicarían su detección y crearían riesgos de co-infección. Sin embargo, las medidas anti-covid y la mayor vacunación antigripal han resultado muy efectivas en prevenir la gripe, sugiriendo que sería relativamente fácil reducir la incidencia de esta enfermedad y su carga para la salud pública.

Riesgos para los trabajadores del sector de la educación

Los trabajadores en el sector de la educación pueden estar en mayor riesgo de infección estando a contacto con un gran número de niños que no usan mascarilla en un espacio cerrado. Se ha reportado la muerte de profesores en varios países que no cerraron los colegios, aunque el número de afectados ha sido pequeño. Sin embargo, el estudio serológico Ene-Covid no ha encontrado una mayor tasa de infección entre trabajadores de la educación, y resultados parecidos se han obtenido en otros países, como Francia y Escocia.

De todas maneras, consideramos importante que se prevean medidas especiales de protección para personas mayores de edad con profesiones a fuerte riesgo de contagio, no sólo profesores sino también personal sanitario, de los servicios de transporte, de limpieza, de vigilancia, personal de caja de supermercados y de grandes superficies, trabajadores de la industria alimentaria que tengan que ejercer su trabajo en celdas frigoríficas estancas... para indicar los casos más conocidos. Para esta tipología de trabajadores creemos que es necesario prever ayudas para que puedan coger una baja médica hasta que estén vacunados y ser substituidos por trabajadores jóvenes, e implementar medidas de seguridad más estrictas en estos trabajos.

2.4.4.3. Cómo abrir los colegios con la máxima seguridad

A finales de verano, el debate se ha movido de la pregunta si abrir o no los colegios a la pregunta de cómo hacerlo con seguridad, lo cual ha sido el tema de interesantes artículos entre los cuales señalamos “Cómo reabrir las escuelas con seguridad” (130), que ha sido traducido por Antonio Figueras a partir de “School openings across globe suggest ways to keep coronavirus at bay, despite outbreaks” (131) y “School Superintendents Confront COVID-19—There Are No Good Options for Next Year” (132).

129 / Cheng, H., Jian, S., Liu, D. et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* Published online May 01, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020

130 / Figueras, A. Coronavirus. Niños. Escuelas. ¿Qué se sabe? ¿Cómo reabrir las con seguridad? 8 de Julio de 2020. *Madri+d.* [Internet Blog]. Disponible en: http://www.madrimasd.org/blogs/ciencia_marina/2020/07/08/136801

131 / Couzin-Frankel, J., Vogel, G., Weiland, M. School openings across globe suggest ways to keep coronavirus at bay, despite outbreaks. *AAAAS Science.* [Internet]. 7 July 2020. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/school-openings-across-globe-suggest-ways-keep-coronavirus-bay-despite-outbreaks>

132 / Rubin, R. School Superintendents Confront COVID-19—“There Are No Good Options for Next Year”. *JAMA.* Published online July 09, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12575

Indicamos a continuación los puntos prácticos que, en nuestra opinión, revisten la mayor importancia.

- Es crucial que las familias se comprometan a no llevar niños a los colegios si sospechan que puedan estar infectados (muchos síntomas pueden ser compatibles con infecciones respiratorias habituales, pero de momento se desconoce si las posibles co-infecciones con SARS-CoV-2 pueden agravar el curso de esta o las otras enfermedades). Estamos en una situación de emergencia.
- Hay que prever un buen sistema de detección temprana de la enfermedad con medidas de temperatura (aunque en un alto porcentaje la infección se da sin fiebre) y vigilancia de otros síntomas
- Reducir la posibilidad de confusión con la gripe y los riesgos de la co-infección fomentando la vacunación antigripal
- Prever un buen sistema de trazado de contacto con bases de datos de las clases que están en contacto a través de hermanos
- Garantizar una buena ventilación de las aulas. Una forma de hacerlo es mediante el uso de sensores de CO₂ que detectan si la ventilación es adecuada, y proponerse filtros HEPA si la ventilación no fuera suficiente (133, 134). Se ha demostrado que la ventilación es fundamental para reducir la propagación del virus en ambientes cerrados. Y si es posible hacer la mayor cantidad de actividades al aire libre
- Implementar el uso de mascarilla tanto cuanto sea posible, incluso en escuela primaria
- Reducir al máximo los contactos entre niños de clases diferentes y, sobre todo, entre adultos (profesores, padres..). Se debe priorizar que la merienda de los niños sea al aire libre y que la comida sea en el aula de cada alumno con un servicio de limpieza incrementado, establecer turnos para el uso de los patios (por otro lado, estar al aire libre es sin duda beneficioso) y eliminar o reorganizar las actividades extraescolares en las cuales se mezclan niños de clases distintas. A su vez, se deben favorecer las reuniones virtuales entre profesores y padres y evitar que los profesores se reúnan o coman en espacios cerrados.
- Permitir las bajas médicas de profesores y personal escolar de edad avanzada, o permitir que se dediquen a actividades con menor riesgo de contagio
- En general, evitar tanto como sea posible el contacto de niños y jóvenes con personas en riesgo (ancianos y enfermos de patologías crónicas) también fuera de las aulas.
- Prever medidas diferentes según la edad de los niños, teniendo en cuenta que la capacidad de transmitir el virus parece aumentar con la edad de forma marcada.
- Reducir el tamaño de las clases, en particular las de niños más mayores que propagan más el virus, o alternar entre clases presenciales y virtuales.

133 / M.C.; Querol, X.; Felisi, J.M.; Garrido, T., 2020. Guía para ventilación en aulas. Informes CSIC, octubre 2020. <http://dx.doi.org/10.20350/digitalCSIC/12677>. <http://hdl.handle.net/10261/221538>

134 / García, M. R., & Valcárcel, J. Cómo se transmite el coronavirus y cómo prevenir la transmisión en colegios. [Vídeo]. Digital CSIC. 2020. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/223566>

Como las medidas de seguridad tienen un coste económico, es necesario que haya una mayor inversión para que se puedan implementar. Por ejemplo, en los colegios los comedores representan el lugar más peligroso porque coinciden muchos alumnos y no pueden llevar mascarilla. Sería oportuno encontrar soluciones alternativas, como el consumo de las comidas en las clases, pero para esto hace falta incrementar el personal auxiliar. Asimismo, para reducir el número de alumnos por clase hace falta aumentar el número de profesores. Y para implementar modalidades de estudio en remoto son necesarias ayudas para las familias que no poseen los equipamientos informáticos mínimos.

2.4.5. Balance sobre el cierre de los colegios

La experiencia del cierre de los colegios durante la primera ola pandémica ha sido sometida a análisis, y ya se pueden trazar balances. En España la apertura de los colegios en septiembre coincidió con la fase descendiente de la segunda ola mientras que la fase ascendente de la tercera ola coincidió en gran parte con las vacaciones de Navidad, lo cual parece descartar que la apertura de los colegios haya contribuido mucho al crecimiento de los contagios. Aunque, como con muchos de los temas tratados en este capítulo, es difícil llegar a un acuerdo. Un estudio publicado en *The Lancet* ajustó un modelo matemático del factor de reproducción viral R , calculado por la London School of Hygiene and Tropical Medicine, en función de las intervenciones no farmacológicas implementadas en 131 países (135) y encontró una reducción significativa de R en los siguientes 28 días solo para la prohibición de eventos públicos. El cierre de los colegios y las universidades no estaba asociado con una reducción significativa de R , pero su apertura estaba asociada con un aumento de R del 24%. El efecto era visible después de 8 días cuando las medidas se imponían y después de 17 días cuando se relajaban.

En otro estudio publicado en *Science* (136) se usó una metodología parecida, pero estimando R en cada país y cada día con un modelo Bayesiano. Se estimó que el cierre de los colegios y universidades determinaba una reducción de R del 37%, que era muy estable con respecto a la variación de los parámetros del modelo. De todas maneras, los autores comentan que su modelo no puede distinguir el efecto directo del cierre de colegios y universidades de su efecto indirecto de favorecer una mayor concienciación de la población, y tampoco pueden desagregar el cierre de los colegios y de las universidades.

En este contexto, reviste particular importancia la comparación entre Suecia, que no cerró los colegios, y Finlandia que sí lo hizo (137): La incidencia acumulativa de COVID-19 entre niños de edad escolar en Finlandia y Suecia es similar a pesar de que Finlandia ha cerrado los colegios para la mayoría de los niños y Suecia no lo hizo. Suecia ha sido mucho más golpeada por la pandemia que Finlandia, pero esto no se nota en la incidencia entre los niños. El estudio concluyó que el cierre de los colegios no ha tenido un efecto medible sobre la incidencia de Covid-19 en niños y que parece que los niños no juegan un papel importante para la transmisión de la enfermedad.

135 / Li, Y., Campbell, H., Kulkarni, D. et al. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):193-202. doi:10.1016/S1473-3099(20)30785-4

136 / Brauner, JM., Mindermann, S., Sharma, M. et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science* 15 Dec 2020: eabd9338 <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/12/15/science.abd9338>

137 / The Public Health Agency of Sweden. Article number: 20108-1. Covid-19 in schoolchildren: A comparison between Finland and Sweden. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/c1b78bffbfbfde4a7899eb0d8ffdb57b09/covid-19-school-aged-children.pdf>

Otro estudio sobre la transmisión de SARS-COV-2 en colegios de Inglaterra en junio y julio de 2020 (138), que examinó una asistencia total de 928.000 días lectivos, encontró sólo 113 casos individuales, 9 casos co-primarios y 55 brotes, la mayoría de los cuales afectaron a adultos, con una transmisión de estudiantes a estudiantes en sólo 5 de 55 brotes y con una incidencia mayor entre el personal escolar que entre los niños (especialmente de primaria). El estudio concluye que las infecciones y los brotes han sido poco comunes en el ámbito educativo, y que había una fuerte correlación entre el número de casos a nivel regional y en los colegios, por lo cual es importante controlar la transmisión a nivel comunitario para proteger el ámbito educativo. De manera similar, la transmisión en ámbito escolar fue reducida en el estado de New South Wales (Australia) entre enero y abril de 2020, con 9 brotes sobre 10 que no produjeron ningún caso secundario (139) y en la provincia italiana de Reggio Emilia (140) en septiembre y octubre de 2020, con 8 casos de transmisión secundaria en institutos y sólo 1 en una escuela primaria. Resultados parecidos se han encontrado en Francia, Noruega y Escocia (141).

Un análisis de la distribución de edad de los casos durante la segunda ola (agosto-noviembre de 2020) de Covid-19 en 25 países europeos encontró que en 22 de ellos el máximo número de contagio se concentraba en la franja de edad entre 18-29 años, y en edades mayores en los tres restantes, mientras que los niños menores de 10 años presentaban una incidencia menor que el promedio (142). También en la India se encontró que la clase de edad que tenía más probabilidad de transmitir el virus es aquella que tiene entre 20 y 44 años (143). Además, el 70% de los infectados no transmitían el virus a nadie.

La mayoría de estos estudios sugieren que mantener los colegios abiertos contribuye en baja medida a la transmisión de Covid-19, aunque esta contribución aumenta con la edad de los niños y el efecto combinado del cierre de colegios y universidades puede ser sustancial (reducción de R de entre 24% y 37%).

138 / Ismail, SA., Saliba, V., Lopez-Bernal, J., Ramsay, ME. & Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30882-3. doi:10.1016/S1473-3099(20)30882-3

139 / Macartney, K., Quinn, HE., Pillsbury, AJ. et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(11):807-816. doi:10.1016/S2352-4642(20)30251-0

140 / Larosa, E., Djuric, O., Cassinadri, M. et al. Secondary transmission of COVID-19 in preschool and school settings after their reopening in northern Italy: a population-based study. *medRxiv* 2020.11.17.20229583; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.17.20229583>

141 / COVID-19 and schools: #CovidUnknowns. [Video]. 28 enero 2021. Disponible en: <https://youtu.be/OOpH9mbiGnQ>

142 / Aleta, A. & Moreno, Y. Age differential analysis of COVID-19 second wave in Europe reveals highest incidence among young adults. *medRxiv* 2020.11.11.20230177; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.11.20230177>

143 / Laxminarayan, R., Wahl, B., Dudala, SR. et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. *Science.* 2020 Nov 6;370(6517):691-697. doi: 10.1126/science.abd7672

2.4.6. El futuro de la pandemia y los niños

Un estudio de modelización sugiere que, cuando la mayor parte de la población mundial adulta se haya inmunizado frente a SARS-COV-2 por efecto de vacunas o infecciones, este coronavirus se transformará en un virus endémico cuya mortalidad será determinada esencialmente por su tasa de mortalidad en la edad de la primera infección, por lo cual la manera en la cual SARS-COV-2 afecta a los niños jugará un papel determinante en el futuro (144).

Bajo este punto de vista, es preocupante que se hayan descubierto en los últimos meses nuevas variantes de SARS-COV-2 que están sustituyendo las anteriores por su mayor capacidad de propagarse, debido a mutaciones en la proteína S que interacciona con el receptor celular ACE2. Son la B1.1.7 del Reino Unido, la B.1.351 de Sudáfrica y la P.1 en Brasil. La más estudiada de estas es la llamada variante B1.1.7 descubierta en septiembre de 2020 en Inglaterra. Se estima que su número de reproducción puede ser entre el 40% y el 80% superior a la anterior variante en un contexto de confinamiento (145), lo cual aumenta sustancialmente el porcentaje de población que se tendría que inmunizar para alcanzar inmunidad de rebaño. La nueva variante no se distribuye de manera uniforme entre las clases de edad, sino que su incidencia es significativamente mayor (aproximadamente por un 20%) en los niños menores de 19 años, mientras que los mayores de 60 años son comparativamente menos afectados, de manera que parece que las mutaciones de B1.1.7 en la proteína S modifican la manera con la cual SARS-COV-2 se propaga en las diferentes clases de edad. También con la variante B1.1.7 sigue siendo cierto que los niños menores de 10 años propagan el virus menos que la población general (su tasa de ataque es de 9,0% frente a 14,7%), pero el aumento es mayor para niños que para adultos y su diferencia es menor que con la anterior variante para la cual las tasas de ataque eran 6,1% y 11,0% respectivamente (146). Además, algunos análisis han estimado que la nueva variante tiene una tasa de mortalidad incrementada por un 30% respecto a la anterior variante (143), aunque todavía no se sabe cómo este incremento se distribuye en las diferentes clases de edad.

Esta nueva variante requiere que se extreme la precaución y la vigilancia también en el ámbito educativo hasta que las vacunas no produzcan una inmunización de masa.

144 / Lavine, JS., Bjornstad, ON. & Antia, R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science*. 2021 Jan 12:eabe6522. doi: 10.1126/science.abe6522

145 / Volz, E., Mishra, S., Chand, M. et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv 2020.12.30.20249034; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>

146 / Variant Technical group. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 3. Public Health England. [Internet]. 28 December 2020. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950823/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3_-_England.pdf

2.5. Gravedad de la enfermedad. Factores de riesgo. Nuevos síntomas y secuelas

Autor: Vicente Rubio

2.5.1. Conviviendo con el virus

La COVID-19 nos cogió por sorpresa y aún parece seguir haciéndolo, dado el notable aumento actual (principios de febrero de 2021) de casos. Lo que según algunos parecía una gripe grave, por segunda vez en menos de un año satura nuestros hospitales, mata a los ancianos y a los que no lo son tanto, lo hace pasar mal a muchas personas de edad mediana, y causa también cuadros prolongados (el llamado COVID persistente) o deja secuelas a veces graves. Aunque su gravedad aumenta con la edad, incluso jóvenes y niños han sufrido sus consecuencias y algunos de ellos han muerto. Para frenarlo hemos tomado medidas excepcionales de verdadero encierro domiciliario, disminución o abolición de la actividad laboral, y distanciamiento social, minimizando las reuniones, los viajes y el turismo, cerrando escuelas, e instaurando la educación no presencial, el teletrabajo y la consulta médica telefónica. Los cines, teatros y parques han cerrado o han reabierto con fuertes restricciones. Muchos ancianos confinados en residencias han sido y siguen siendo víctimas preferidas de esta nueva enfermedad. Desde comienzos de marzo de 2020 hasta finales de enero de 2021 el exceso de fallecimientos en España, con respecto a la mortalidad de otros años ha sido de alrededor de 80.000 personas (147), un aumento de casi 20% en el número de fallecidos si comparamos con todo 2019. Más de 8 de cada 10 muertos en exceso superan los 74 años. Desde que sufrimos la COVID-19 la mortalidad entre los 4,7 millones de españoles de más de 74 años ha aumentado alrededor de un tercio.

Es esencial frenar el avance de la enfermedad. Mientras la vacunación masiva que debemos hacer no rebaje mucho los contagios, hay que minimizarlos, lo que conlleva confinar estrictamente los contactos estrechos con infectados, extremar las medidas de higiene, usar mascarillas adecuadas en espacios públicos o compartidos, y restringir los contactos sociales e interpersonales. Pero a los españoles, adictos a vivir en la calle y al contacto interpersonal, no les gusta el distanciamiento social. Los mayores de 65 años, al ser grupo de particular riesgo y al estar generalmente excluidos del mundo laboral, viven una situación de especial confinamiento y soledad. Así, el virus se está cobrando un duro peaje no sólo como pérdida de años de vida, sino en términos de calidad de vida y de salud mental.

Otra víctima de la COVID-19 está siendo la economía (148). El turismo y la hostelería y restauración, sectores cruciales en España, se han casi volatilizado. Numerosas empresas han reducido su actividad enviando a gran número de trabajadores a las famosas ERTES o directamente al paro. Se ha estimado para 2020 una disminución del 11% de la riqueza producida por España (el llamado Producto Interior Bruto, PIB) (149), a lo que habría que añadir la pérdida de cerca de un 2% de crecimiento esperado en 2020, en total una pérdida de hasta unos 150.000 millones de euros. Por eso necesitamos ayuda financiera de la Unión Europea en forma de subvenciones y créditos. Un impacto económico similar en 2021 nos pondría al borde de la quiebra.

147 / Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII). Vigilancia de la Mortalidad Diaria. Informes MoMo. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Paginas/-MoMo---INFORMES-2021.aspx>

148 / Epdata. El impacto económico del coronavirus, en gráficos. [Internet]. Febrero 2021. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/impacto-economico-coronavirus-graficos/523>

149 / La economía española se desplomó un 11% en 2020 por el impacto de la pandemia. elDiario.es. [Internet]. 29 enero 2021. Disponible en: https://www.eldiario.es/economia/economia-espanola-desplomo-coronavirus_1_7176673.html

Tanto por razones de salud pública como económicas y sociales es esencial disminuir la ahora casi descontrolada difusión del virus. Antes de que esté vacunada toda la población es previsible que se imponga la variante inglesa del virus, de contagiosidad aumentada, y podría ser inminente la invasión por variantes con capacidad de escape a las vacunas y anticuerpos terapéuticos, como las sudafricana y brasileña. Hacen falta nuevas vacunas con propiedades diferentes a las existentes, que diversifiquen nuestro ataque al virus y aumenten nuestra capacidad de respuesta a sus variantes de escape a vacunas preexistentes. Es crucial disponer de ensayos mejores, más baratos, más simples y de respuesta más sensible e inmediata para detectar el virus SARS-CoV-2 en el cuerpo humano y en el ambiente. Hay que producir mascarillas que combinen eficacia protectora, accesibilidad para todo el mundo y sostenibilidad global. Tenemos que seguir intentando desarrollar agentes antivirales seguros y de bajo coste que sean efectivos contra el SARS-CoV-2 en sus formas actuales y en sus variantes futuras. Como dichas variantes seguirán emergiendo, es también esencial disponer de sistemas de vigilancia basados en la secuenciación del genoma del virus que identifiquen dichas variantes con rapidez, así como otros sistemas que las caractericen biológicamente (contagiosidad, virulencia). Así mismo, son claves los estudios sociales que toman el pulso al impacto del virus en nuestra sociedad y en sus colectivos más vulnerables, fundamentando las políticas a adoptar.

En todas esas cuestiones y en muchas otras trabaja el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) contra la COVID-19. Este organismo de investigación implicado en casi cualquier ámbito de la ciencia es bien conocido en el terreno COVID-19 por sus mascarillas, sus candidatos a vacunas, su detección del virus en medio ambiente y en personas, su seguimiento genético de nuevas variantes, y su estudio sociológico en residencias. Esa es la punta de un iceberg de intensa actividad que incluye la búsqueda de antivirales y de terapias, y que gira alrededor de una plataforma propia a la que se ha denominado Plataforma CSIC de Salud Global (<https://pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/>). Dicha plataforma trata de dar respuestas basadas en el conocimiento, particularmente en las áreas de experiencia CSIC. Este libro destila y trata de hacer accesible lo que llevamos hecho hasta ahora en esta Plataforma, también visible en nuestra revista, a la que llamamos Newsletter (<https://pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/newsletter/>).

Avanzando la conclusión principal de los debates de esa plataforma, para frenar el COVID-19 es clave la participación de toda la sociedad, y en particular de las personas de menos de 50 años, incluidos los niños y adolescentes, a pesar de que la sintomatología suele ser menos grave o es inexistente en los contagiados de esos grupos de edad (ver más adelante). Los menores de 30 años son importantes transmisores dada su movilidad, sus características interacciones en grupo, que incluyen tanto las educativas (aulas) como las de ocio (deporte grupal, ocio en grupo, botellones, discotecas, espectáculos), a la vez que interaccionan con personas de toda edad (padres, tíos, abuelos). Como ya se ha dicho, hasta que la cobertura vacunal sea completa y efectiva y tengamos acceso a antivirales anti-SARS-CoV-2 y a medicación muy eficaz para bloquear las respuestas excesivas de nuestro organismo a la infección viral, nuestra vía principal de actuación ha de seguir siendo luchar contra el contagio. Por ahora y seguramente aún durante otro año seguirá siendo esencial el distanciamiento social, el uso de mascarillas, extremar la higiene de manos, ser rigurosos con el confinamiento si nos infectamos (aunque seamos asintomáticos) o entramos en contacto estrecho con infectados, y eliminar las conductas de riesgo. Son medidas molestas, pero necesarias. El no adoptarlas supondrá más dolor, más muerte y una situación económica peor. Así que, por tu propio interés, es urgente que las cumplas a rajatabla. Incluso aunque alcancemos una alta tasa vacunal.... ¡ojalá podamos volver a nuestros viejos hábitos para las próximas navidades!

Terminaré esta parte con una nota sobre la importancia de luchar contra la pandemia no sólo a nivel local (Comunidad Autónoma, España, Europa) sino a nivel global, es decir, mundial. Por ejemplo, es una medida clave contra las variantes virales. Esas variantes surgen de otras formas previas del virus por un proceso llamado mutación (cambio de la secuencia del material genético del virus), que sucede cuando la persona infectada produce nuevas copias del virus. A veces por casualidad, y otras veces porque se producen por la célula más

aprisa o porque tienen más capacidad de contagiar, algunas variantes tienen más éxito que la variante de la que proceden y acaban sustituyéndola en la población. Esto es importante porque si la variante tiene más éxito en contagiar producirá mayor número de infecciones, es decir llevará a extender más la enfermedad (el caso de la ya mencionada variante inglesa). Pero también las nuevas variantes podrían causar enfermedad más grave (es decir, podrían ser más virulentas) o podrían escapar a nuestras defensas creadas después de que hayamos padecido la COVID-19 o tras vacunarnos (variantes sudafricana y brasileña).

¿Qué tiene todo esto que ver con la importancia de luchar a nivel mundial contra el COVID-19? La respuesta es evidente. Si las variantes se generan durante la producción de virus en los infectados, la probabilidad de aparición de nuevas variantes aumentará con el número de infectados. En los primeros días de la COVID-19, cuando aún no era pandemia y los casos se restringían principalmente a los 11 millones de habitantes de la ciudad de Wuhan, la probabilidad de que se produjeran nuevas variantes era mucho más baja que ahora, cuando la infección se ha difundido por todo el planeta, amenazando a los 7.800 millones de habitantes del mismo. Para bajar la frecuencia de aparición de variantes (las cuales acabarán alcanzándonos) hay que bajar el nivel de contagio en todo el mundo, lo que requiere la vacunación universal, solo posible en los países con pocos recursos si disfrutaran de nuestra ayuda.

2.5.2. Incidencia y gravedad de la enfermedad. Influencia de la edad y el sexo

La capacidad de infectarse por el virus de la COVID-19 no excluye a ningún grupo de edad, siendo muy similar para hombres y mujeres, como ilustra la Figura 2.31 (150), que recoge los datos del informe de fin de enero de 2021 del Instituto de Salud Carlos III, para los casos totales (en negro, cerca de 2,5 millones) y por sexos (en colores rojo y azul) declarados en España desde el 10 de mayo de 2020 hasta el 27 de enero de 2021. Es cierto que se observan (Figura 2.31) diferencias de hasta un factor de 2 en la frecuencia de contagios para distintos grupos de edad, pero esas diferencias son atribuibles a diferencias en movilidad e interacción social. Así lo sugiere el aumento progresivo de las cifras desde la primera edad hasta los 20 a 29 años, cuando previsiblemente la movilidad y las interacciones sociales son más intensas, así como su descenso progresivo para edades más elevadas, sobre todo a partir de los 59 años. El aumento de la tasa de contagio en la población muy anciana (Figura 2.32) casa con la altísima incidencia de contagios experimentada en residencias de mayores, donde predominantemente se acoge a personas de edad muy avanzada, gran parte de ellas dependientes y con alto contacto mutuo por vivir en comunidad.

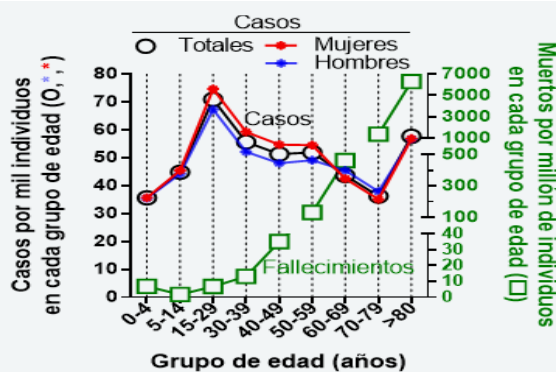


Figura 2.31. Casos y fallecimientos por COVID-19 declarados en España desde 10/05/2020. Datos derivados de: Instituto de Salud Carlos III Informe nº 63. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir del 10 de mayo.(149).

150 / Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 63. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. [Internet]. 27 de enero de 2021, Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%2063_27%20de%20enero%20de%202021.pdf

Si hay contagios y casos a todas las edades, no sucede lo mismo con la mortalidad por millón de habitantes (tasa de mortalidad) (Figura 2.31, gráfica en verde) que aumenta muy fuertemente con la edad, con valores de unas 3.000 veces mayores cuando se comparan el grupo de >80 años con el de los de 5-14 años. Si esta gran diferencia se corrige para la diferencia de frecuencia de contagio entre ambos grupos extremos, es decir, cuando se compara (Figura 2.32) (149, 151) la letalidad en los distintos grupos de edad (letalidad = número de muertos por cada 100 contagiados, lo que en inglés se llama "case-fatality rate"), se ve que la tendencia al fallecimiento de los contagiados de 80 o más años es 1000-2000 veces mayor que la de los de menos de 30 años, lo que representa la muerte de 10-15% de los contagiados en el grupo de más de 80 años.

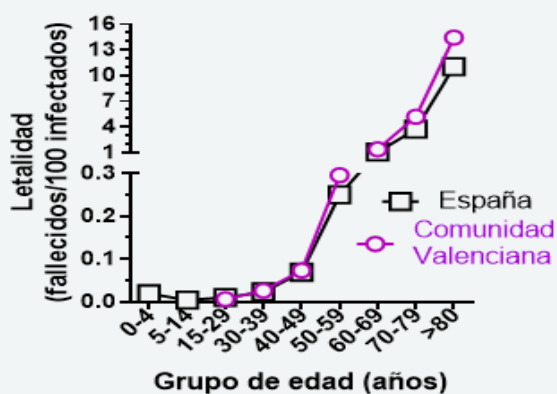


Figura 2.32. Letalidad de la COVID-19 y la edad. Datos para España derivados del informe nº63 de Renave (149), y, para la Comunidad Valenciana, de la página web de la Consellería de Sanitat, extraídos el 03/02/2021 (150).

Estos datos corroboran los resultados de un trabajo del comienzo de la pandemia basado en el primer pico de Wuhan (152), en el que se establecía que el mayor factor de riesgo vital (riesgo de morir) para el COVID-19 era la edad, con un aumento de un 10% por año a partir de alcanzar la edad adulta, lo que puede expresarse por la relación: $RVR^{N/20} = 1.1^{(edad\ en\ años - 20)}$, en la que $RVR^{N/20}$ es el riesgo vital relativo respecto a los 20 años de edad. Otro trabajo clave (153) analizó casi 180.000 fallecimientos debidos a COVID-19 durante 6 semanas de 2020 en 16 países con una población total de 2.400 millones de habitantes (casi un tercio de la población mundial), encontrando que los grupos de 55 a 64 años y de más de 65 años presentaron respectivas tasas de mortalidad por COVID-19 unas ocho y 60 veces mayores que el grupo de menos de 54 años de edad.

Así mismo, el algoritmo publicado por el British Medical Journal (Tabla 2.3) para estimar el riesgo vital en pacientes con COVID-19 (154) también refleja con claridad el impacto de la edad, pues le atribuye hasta la tercera parte del puntaje máximo posible (21 puntos, de los que hasta 7 puntos son para la edad), mientras que ninguno de los otros siete parámetros considerados cuenta más de 3 puntos. Este algoritmo, que valora 8 parámetros cuantitativos, da pesos de 7, 6, 4 y 2 puntos para edades respectivas, en años, mayor o igual que 80, de 70 a 79, de 60 a 69, y de 50 a 59, mientras que edades inferiores reciben 0 puntos. Según dicho algoritmo los 7 puntos para 80 o más años dan por sí solos ya un riesgo de fallecimiento de alrededor del 10%.

151 / Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat. COVID-19 C. Valenciana: Monitoratge de la situació. [Internet]. Consultado el 3 de febrero de 2021. Disponible en: <http://coronavirus.san.gva.es/es/estadisticas>

152 / Zhou, F., Yu, T., Du, R. 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):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

153 / Yáñez, N.D., Weiss, N.S., Romand, J.A. & Treggiari, M.M. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*. 2020;20:1742. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09826-8>

154 / Knight, S.R., Ho, A., Pius, R. et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020;370:m3339. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>. Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov 13;371:m4334. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3339>

Tabla 2.3. Algoritmo de Knight et al (153) para estratificar la gravedad y estimar la probabilidad de fallecimiento en pacientes con COVID-19

Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos
1. Edad (años)		4. Respiraciones por min		8. Proteína C reactiva (mg/L)	
<50	0	<20	0	<50	0
50-59	2	20-29	1	50-99	1
60-69	4	=30	2	>99	2
70-79	6	5. Saturación de oxígeno (%)			
=80	7	>92%	0	Puntos	Probabilidad
2. Sexo		<92%	2	totales	de fallecimiento
Mujer	0	6. Coma, escala de Glasgow			
Varón	1	=15	0	0-3	Aprox. 1%
3. Comorbilidades		<15	2	4-8	Aprox. 10%
Ninguna	0	7. Urea en sangra (mmol/L)		9-14	Aprox. 30%
Una	1	<7	0	=15	Aprox. 62%
Más de una	2	7-14	1		
		>14	3		

Elaboración propia

La presencia de otras enfermedades o problemas de salud, denominadas comorbilidades, aumentan el riesgo de enfermedad grave en caso de contagio (ver más adelante). Como es evidente que las comorbilidades aumentan con la edad, sería concebible que el efecto de la edad estuviera reflejando solamente esa mayor frecuencia de comorbilidades, pero no es así. El estudio detallado de esta cuestión (155) ha revelado un efecto directo, estadísticamente independiente, de la edad, que se suma al de las comorbilidades que acompañan a la edad. Dicho de otro modo, cuando un anciano sin comorbilidades contrae la COVID-19 sigue teniendo un riesgo bastante mayor de ser hospitalizado o de fallecer que un joven sin comorbilidades que se haya infectado.

Otro factor diferencial de riesgo es el sexo. Aunque para cualquier edad la frecuencia de infección es similar en hombres y mujeres (Figura 2.31), los estudios de letalidad (fallecimientos por cada 100 infectados) reflejan un peor pronóstico de la enfermedad para hombres que para mujeres, como ilustran en la Figura 2.33 (150, 156) los resultados desde el comienzo de la pandemia hasta julio pasado para Alemania (83 millones de habitantes) y hasta hoy para la Comunidad Valenciana (5 millones de habitantes). Como puede verse en dicha figura, la letalidad entre los 50 y 69 años de las mujeres infectadas por el SARS-CoV-2 es casi tres veces menor que la de los varones infectados de las mismas edades. Para otras edades las diferencias son también manifiestas, aunque menos importantes, situándose globalmente en un 50-60% de la letalidad observada en los varones. El estudio de mortalidad ya mencionado antes para 16 países que totalizan 1/3 de la población mundial (152) también revela una tasa de mortalidad de los varones casi unas 1,8 veces mayor que la de las mujeres, lo que casa con los resultados ilustrados en la Figura 2.33 para la letalidad de las mujeres en los grupos de más edad, que son los que suministran la mayoría de los decesos. De acuerdo con esta menor letalidad de la enfermedad en mujeres que en hombres, el algoritmo del British Medical Journal para riesgo de fallecimiento (153) atribuye 1 punto extra por ser hombre.

155 / Ho, F.K., Petermann-Rocha, F., Gray, S.R. et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS One*. 2020;15:e0241824. doi: 10.1371/journal.pone.0241824

156 / Robert Koch Institute. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Daily Situation Report of the Robert Koch Institute (17 July 2020). [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.rki.de/EN/Content/infections/epidemiology/outbreaks/COVID-19/Situationsberichte_Tab.html;jsessionid=CEBEF8B614DA6683BB64A2B110882FE3.internet092?cms_gtp=14466884_list%253D7



Figura 2.33. Letalidad por COVID-19 en mujeres y hombres. Los datos para la Comunidad Valencia derivan de los extraídos el 03/02/2021 de la página web de la Consellería de Sanitat (150). Los datos de Alemania derivan del informe del Robert Koch Institute para el 17 de julio de 2020 (155).

Como consecuencias prácticas, es crucial que las personas con edades de 70 o más años, particularmente los hombres, tomen en consideración el fuerte riesgo que debe suponerles el infectarse con el SARS-2, y por tanto deben minimizar en todo momento el contacto social para sortear el contagio, adoptando políticas de interacción social distintas a las de grupos de edad más jóvenes. Precisamente es la selectividad de la alta mortalidad para las personas ancianas la que marca como población de riesgo a aquellos con más de 60 años de edad. Dadas las diferencias en mortalidad por edad se ha sugerido el tratar de alcanzar la inmunidad de grupo exponiendo al contagio a toda la población joven. Sin embargo, la saturación de nuestros hospitales y la mortalidad aparejada que estamos observando con la tasa de contagios actual (primeros días de febrero de 2021), tasa alta pero lejana de la necesaria para alcanzar en poco tiempo la inmunidad de grupo, demuestran que esa alternativa es inaceptable.

Las razones para el aumento de letalidad de la COVID-19 con la edad o para la influencia del sexo en dicha letalidad son con toda probabilidad multifactoriales. Se ha especulado sobre la influencia de cambios con la edad en los niveles de la proteína ACE2 receptora del virus o de su forma soluble, de diferencias en estilo de vida u hormonales, particularmente entre hombres y mujeres, pero la responsabilidad máxima se atribuye al debilitamiento con la edad en el sistema inmune específico (nuestro sistema de defensa específico para cada patógeno), en especial por la caída en el número de linfocitos T inexpertos (157). Este debilitamiento es menos marcado o más tardío en las mujeres (158, 159). Así, con el envejecimiento va alterándose el balance entre la inmunidad específica y la inmunidad natural no específica en favor de la segunda. Como esta última está principalmente basada en respuestas de interferones, interleuquinas y procesos inflamatorios, ello se traduce en un aumento en la tendencia a una reacción inflamatoria exagerada que estaría en la base del fallecimiento en los/las pacientes de COVID-19 (ver más adelante) (156,157). Además, en algo más del 10% de pacientes varones con COVID-19 grave, pero en menos del 3% de las mujeres con esa forma de la enfermedad se han encontrado autoanticuerpos (anticuerpos fabricados por uno mismo contra sus propias proteínas) contra interferones de tipo I (160). Estos interferones son proteínas muy importantes para la defensa antiviral. Por tanto, en quienes tienen dichos anticuerpos la defensa frente al SARS-CoV-2 mediada por interferones de tipo I estará comprometida. También hay que destacar que estos anticuerpos se han encontrado particularmente en pacientes varones mayores (159), lo que puede explicar una parte del predominio en formas graves que ostentan los varones mayores.

157 / Sette, A. & Crotty, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021, en prensa. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>

158 / Márquez, E.J., Chung, C., Marches, R. et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nat Commun*. 2020;11, 751. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14396-9>

159 / Takahashi T, Iwasaki A. Sex differences in immune responses. *Science*. 2021;371,347. DOI: 10.1126/science.abe7199

160 / Bastard, P., Rosen, L.B., Zhang, Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370, eabd4585. doi:10.1126/science.abd4585

2.5.3. Otros factores de riesgo

Además de la edad y del sexo masculino, desde el comienzo de la pandemia, en su fase china, se identificaron lo que se llamaron comorbilidades (presencia de otras enfermedades o situaciones que afectan a la salud) que favorecen la gravedad, definida como el riesgo de necesitar hospitalización, pasar a UCI, requerir intubación o ventilación mecánica, o fallecer. El conocimiento de estos factores de riesgo debe informar la política de prevención, recomendando a los pacientes y al entorno social y laboral que minimicen el riesgo de exposición al virus SARS-CoV-2, y debe también informar la política de vacunación (qué grupos se vacunan primero). Quizá la revisión más reciente de estas comorbilidades con impacto sobre el riesgo de COVID-19 grave la ha hecho el CDC norteamericano el pasado 23 de diciembre de 2020, sobre la base de toda la evidencia existente (161).

El CDC diferencia entre comorbilidades para las que existe evidencia robusta de que aumentan el riesgo de que los adultos tengan una presentación grave si se contagian con el virus SARS-CoV-2, y otras para las que el aumento del riesgo es probable pero no seguro.

Las consideradas como riesgos bien establecidos incluyen:

- Fumar o haber fumado. Dado el gran número de fumadores, este factor tiene particular importancia, reconocida por la publicación por la OMS de un documento sobre tabaco y COVID-19 (162). Hay que señalar que, aunque la exposición al tabaco aumenta la probabilidad de desarrollar una forma grave, no existe evidencia sobre si fumar aumenta o no el riesgo de contagio.
- Estar embarazada. Además de aumentar el riesgo de presentación grave en la embarazada, la infección por SARS-CoV-2 podría aumentar el riesgo de resultados desfavorables del embarazo, como la prematuridad. Un estudio reciente en un gran número de embarazos (163) ha encontrado en las embarazadas con COVID-19 aumentos significativos del riesgo de cesárea, preeclampsia, tromboembolismo y particularmente del riesgo de fallecimiento (aumento de 28 veces, aunque dicho riesgo siguió siendo bajo, del orden del 0,14 % de los embarazos, frente a 0,005%, en no contagiadas). Puede encontrarse un excelente informe divulgativo en (164).
- El cáncer (enfermedad activa; no se sabe si haber tenido un cáncer ya superado aumenta el riesgo).
- Las cardiopatías importantes. Incluyen la insuficiencia cardiaca, la enfermedad coronaria, la hipertensión pulmonar y las cardiomiopatías (enfermedades primarias del músculo cardiaco).
- Enfermedad renal crónica de cualquier grado de intensidad. Este factor concreto puede verse recogido indirectamente en el algoritmo del British Medical Journal (Tabla 2.2) para estimación del riesgo vital no solo por el cómputo del número de comorbilidades, sino también por la cifra de urea sanguínea, que es un parámetro independiente (153).

161 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People with Certain Medical Conditions. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

162 / World Health Organization. Scientific Brief. Smoking and COVID-19. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19>

163 / Jering, K.S., Claggett, B.L., Cunningham, J.W. et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. JAMA Intern Med. En prensa. doi:10.1001/jamainternmed.2020.9241

164 / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus infection and pregnancy. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>

- EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), que incluye el enfisema y la bronquitis crónica.
- Inmunosupresión debida a trasplante de médula ósea o de órganos.
- Obesidad, (índice de masa corporal, IMC, mayor o igual a 30 kg/m²), y obesidad mórbida (IMC igual o mayor a 40 kg/m²).
- Diabetes tipo 2 (la diabetes del adulto; con frecuencia es uno de los componentes del síndrome metabólico, que incluye también la hipertensión arterial y la obesidad).
- Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21)
- Anemia falciforme (una enfermedad hereditaria de la sangre; de limitado interés en España, por su rareza).
- Los niños también pueden desarrollar COVID-19 grave, siendo mayor el riesgo de desarrollarlo si tienen patologías subyacentes, aunque la evidencia de qué patología causa el aumento de riesgo es menos robusta, por lo que estas patologías se enumeran en el listado subsiguiente.
- La coexistencia de varios de los factores o co-morbilidades enumeradas aumenta el riesgo. Así, el algoritmo del British Medical Journal para estimar el riesgo vital de los infectados por COVID-19 atribuye 1 punto a una co-morbilidad y da 2 puntos si se tienen dos o más co-morbilidades (153).

En cuanto a factores de riesgo para los que la evidencia es menos segura, el CDC lista los siguientes:

- Asma (moderado a grave). Ha sido disputado como factor de riesgo por la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (165) sobre la base de que entre los fallecidos por el COVID19 en Nueva York los asmáticos estaban infrarrepresentados, sugiriendo un efecto protector bien del asma, bien de su tratamiento. Esta comorbilidad fue sin embargo la más frecuentemente descrita entre 440 pacientes sintomáticos jóvenes o niños del área de Washington DC (166). El CDC da (160) un buen número de trabajos (análisis o meta-análisis) que apoyan que el asma sea un factor de riesgo de gravedad en pacientes con COVID-19.
- Hipertensión arterial. Considerada al principio de la pandemia como un fuerte factor de riesgo, luego se propuso que solo la hipertensión no controlada sería un factor de riesgo (167), si bien un estudio español más reciente en un número elevado de pacientes apoya la hipertensión en general como factor de riesgo independiente (168)

165 / Moore, A. American Academy of Allergy, Asthma & immunology (AAAAI). El COVID-19 y el Asma: qué deben saber los pacientes (COVID-19 and Asthma: What patients need to know). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/SP-COVID-asthma>

166 / DeBiasi, R.L., Song, X., Anusinha, E. et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington DC metropolitan region. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020; 7 (S1), S338. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.738>

167 / Marshall, W.F. COVID-19 y presión arterial alta: ¿estoy a riesgo?. Mayo Clinic. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/coronavirus-high-blood-pressure/faq-20487663>

168 / Rodilla, E., Saura, A, Jiménez, I. et al. Association of hypertension with all-cause mortality among hospitalized patients with COVID-19 *J Clin Med* 2020; 9, 3136; <https://doi.org/10.3390/jcm9103136>

- Sobrepeso (IMC de 25 a 30 kg/m²).
- Enfermedad cerebrovascular (afectación de los vasos sanguíneos del cerebro), principalmente infarto cerebral. Un metaanálisis realizado por clínicos españoles (169) confirma el carácter de esta patología como factor de riesgo para COVID-19.
- Inmunidad debilitada: inmunodeficiencias primarias o secundarias como la debida al SIDA y las inducidas por toma crónica de corticoides o de otras medicaciones inmunosupresoras.
- Diabetes tipo 1 (infantil, juvenil) y del embarazo.
- Fibrosis pulmonar (una enfermedad pulmonar idiopática caracterizada por la ocupación pulmonar por tejido fibroso; puede exacerbarse por la exposición a polvo fino).
- Fibrosis quística (una de las enfermedades genéticas más frecuentes).
- Enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis hepática, pero también la enfermedad hepática relacionada con el alcohol y el hígado graso no alcohólico.
- Demencias y otras patologías neurológicas.
- Hemoglobinopatías (anemias de causa genética, como la talasemia, también llamada anemia mediterránea).
- En niños, cualquiera de las co-morbilidades que agravan la COVID19 en los adultos (por ejemplo, la obesidad) podrían agravarla también. Igualmente podrían hacerlo las enfermedades neurológicas, genéticas o metabólicas graves, así como las cardiopatías congénitas. Sin embargo, desconocemos qué predispone al desarrollo en los niños generalmente de 3 a 12 años del síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C) como una complicación infantil rara pero grave del COVID19 (170), aunque se ha aclarado su patogenia, de carácter proinflamatorio (171), y se ha desarrollado un tratamiento efectivo que consiste, en primera línea, en la administración intravenosa de inmunoglobulinas humanas (170) junto con metilprednisolona (172), reservando como segunda línea de tratamiento la administración de agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF) o de las interleuquinas IL-1 (anakinra) o IL-6 (tocilizumab) (170,171).

169 / Trejo-Gabriel-Galán, J. M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología* 2020;35(5):318-322. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>

170 / Viner, R.M. & Whittaker, E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395, 1741. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6

171 / Gruber, C. N., Patel, R. S., Trachtman, R. et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell*. 2020;183, 982,e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034>

172 / Ouldali, N., Toubiana, J., Antona, D., et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*. Published online February 01, 2021. doi:10.1001/jama.2021.0694

Por brevedad no entraremos en las posibles razones por las que cada uno de los factores de las dos listas anteriores pueden contribuir al riesgo. Baste recordar que el COVID-19 tiene como elementos importantes en su patogenia y en la resistencia al virus, entre otros (156, 173, 174, 175): 1) el sistema inmune, importante para montar una respuesta de resistencia; 2) la función pulmonar disminuida; 3) la coagulopatía y alteración vascular (vasculitis), con tendencia a la formación de trombos y al síndrome de coagulación intravascular diseminada; 4) el fallo frecuente de la función renal; 5) las alteraciones en la función cardiaca; 6) la respuesta inflamatoria exacerbada que a nivel pulmonar puede llevar al síndrome de distrés respiratorio, y al nivel multisistémico al fallo multiorgánico. Por tanto, es previsible que co-morbilidades que afectan a algunos de estos elementos pueden sumarse al impacto negativo de la infección viral, influyendo de forma notable en el complejo campo de fuerzas que puede hacer de la COVID-19 desde una enfermedad trivial o incluso un cuadro asintomático (alrededor del 45% de los infectados, según los informes de RENAVE-ISCIII para nuestro país) a una enfermedad terrible con terminación fatal. Puede entenderse también por qué la edad impacta negativamente en el desenlace del COVID-19, pues con la edad se reduce la reserva funcional y resiliencia de la mayoría de sistemas del organismo, con fuerte impacto en el sistema inmune y con un gran aumento de los procesos inmunológicos autoagresivos (156,157 ,158 ,159 ,176).

Sin embargo, ni la edad, ni el sexo, ni las co-morbilidades explican plenamente la diferente gravedad de las manifestaciones del COVID-19 en diferentes personas. Por ejemplo, en las residencias de ancianos, residentes expuestos al mismo ambiente y teniendo edades y sexos similares e incluso comorbilidades semejantes, sufrieron en unos casos COVID-19 muy grave mientras que otros se contagiaron, pero presentaron formas leves o fueron asintomáticos. Este tipo de observaciones clínicas ha llevado a buscar factores genéticos asociados a gravedad elevada de la presentación. Así, en cuatro hombres jóvenes con COVID-19 grave se han encontrado variantes genéticas de pérdida de función del gen TLR7, localizado en el cromosoma X, gen que codifica un receptor clave para la inmunidad natural (177). Dichos pacientes presentaron defectos en la producción de interferones I y II como consecuencia del fallo del receptor TLR7. Otros estudios focalizados en paneles de genes relacionados con interferones tipo I detectaron variantes genéticas de pérdida de función en algunos de dichos genes en pacientes con COVID-19 grave (178). Estudios no focalizados de asociación genética para tratar de identificar en el genoma humano genes de susceptibilidad para el COVID-19 grave han establecido (179, 180) asociaciones claras con 5 loci (lugares genéticos) en los cromosomas 3, 12, 19 (dos loci distintos en el cromosoma 19) y 21.

173 / Lin, L., Lu, L., Cao, W., Li, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>

174 / Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 35(5), 288-301. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020>

175 / Aid, M., Busman-Sahay, K., Vidal, S. J. et al. Vascular disease and thrombosis in SARS-COV-2-infected rhesus macaques. *Cell*, 2020, 183, 1354.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.005>

176 / López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>

177 / van der Made, C.I., Simons, A., Schuurs-Hoeijmakers, J., et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020; 324,663. doi:10.1001.jama.2020.13719

178 / Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370, eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>

179 / Ellinghaus, D., Degenhardt, F. & Bujanda, L.; Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020; 383, 1522. DOI:10.1056/NEJMoa2020283.

180 / Pairo-Castineira, E., Clohisey, S., Klaric, L. et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>

Todos esos loci albergan genes conectables de forma racional con COVID-19. Como ejemplos muy ilustrativos detallaremos las conexiones de los locus en los cromosomas 3 y 21. Este último locus contiene el gen para una subunidad del receptor para interferón (IFNAR2) (179), gen que ya se había encontrado afectado por mutaciones de pérdida de función en pacientes con COVID-19 grave (177). En el locus del cromosoma 3 se encuentra el gen que codifica el receptor para una quimioquina que atrae a las células inflamatorias (macrófagos) y que es abundante en el pulmón en pacientes de COVID-19 grave (179). En resumen, la susceptibilidad genética parece ser un importante determinante de la gravedad de la COVID-19.

2.5.4. Consideraciones clínicas y secuelas de la COVID-19

La percepción de esta enfermedad ha ido evolucionando desde considerarla una enfermedad respiratoria de vía respiratoria alta que podía complicarse con un neumonía intersticial, a un posible grave síndrome de distrés respiratorio con notable resistencia a la oxigenación de la sangre y a la descarga del anhídrido carbónico, evolucionando dicha percepción hasta considerar sus formas más graves como tormenta de citoquinas que propicia un fallo renal, luego cardíaco, y finalmente multiorgánico generalizado, con evidencias de un fortísimo estado proinflamatorio y febril de difícil control. A la evidencia inicial de elevaciones del D-dímero en sangre ha seguido evidencia necropsica y clínica de la importancia de la coagulación intravascular en los pacientes graves. Además, como ya se ha descrito, en los niños ha hecho irrupción el síndrome multisistémico inflamatorio (MIS-C), que, aunque infrecuente, debe ser detectado y tratado enérgicamente para evitar efectos graves.

Hoy es común diferenciar en esta enfermedad las formas asintomáticas, las leves, las moderadas, las graves y las críticas o muy graves (181). Las formas asintomáticas son solo identificables mediante detección del virus. Como solo se suele buscar el virus en los contactos de infectados, seguramente se infravalora el número de los portadores asintomáticos. En España, el Instituto de Salud Carlos III da una proporción de casi 50% asintomáticos entre los individuos PCR-positivos. Niños y jóvenes posiblemente son asintomáticos o tienen presentaciones leves con más frecuencia que individuos de más edad. Una amplísima literatura demuestra que los asintomáticos son claves en la difusión de la enfermedad, pues albergan el virus en su rinofaringe y son por tanto capaces de infectar, creando un problema de contención de contagios. También contribuye a ese problema la existencia en los pacientes sintomáticos de un periodo asintomático inicial (periodo de incubación, de unos 2 a 14 días) en el que el infectado es ya contagioso (sobre todo los dos días anteriores al desarrollo de síntomas). Son precisamente estas incertidumbres las que hacen esencial la creación de grupos-burbuja aislados de personas interaccionantes, así como el uso indiscriminado y masivo de mascarillas faciales efectivas (quirúrgicas o FFP2).

La enfermedad leve se caracteriza por la presencia de síntomas catarrales (y/o, en menor medida, digestivos) como fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, sensación de cansancio, diarrea, sin alteraciones obvias de la capacidad respiratoria. En situaciones de alta incidencia de COVID-19 como la actual cualquiera con este tipo de síntomas debe por principio considerarse infectado, autoconfinándose en el domicilio, incluso respecto a aquellos con los que convive, y debe comunicar su situación de inmediato (a distancia, por teléfono o internet) a la autoridad sanitaria (centro de salud, consejería). Hay que recordar como síntomas típicos, pero no constantes

181 / Pueden encontrarse resúmenes asequibles en la sección correspondiente de la guía de tratamientos del COVID-19 de los National Institutes of Health: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.

Para formas de enfermedad ver la sección: [/overview/clinical-spectrum/](#).

Para remdesivir: [/antiviral-therapy/remdesivir/](#).

Para dexametasona: [/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/](#)

Para monoclonales: [/statement-on-casirivimab-plus-imdevimab-eua/](#) y [/statement-on-bamlanivimab-eua/](#)

la pérdida súbita del olfato (anosmia) y/o la pérdida de la apreciación de los sabores (ageusia o disgeusia). La frecuencia respiratoria normal en reposo (menos de 20 respiraciones por minuto) es un indicador franco de levedad.

En la forma moderada se da una mayor implicación de las vías respiratorias bajas (pulmón y bronquios), y normalmente requiere evaluación médica presencial para estimar la saturación de oxígeno de la sangre y para estimar el grado de afectación pulmonar. Si dicha saturación de oxígeno es normal y la afectación pulmonar no es extensa, puede tratarse en casa con seguimiento telefónico diario del paciente por parte del sistema sanitario. Las formas graves o muy graves son de obligado tratamiento hospitalario o en UCI, siendo clave para distinguir las la baja saturación sanguínea de oxígeno y la presencia de jadeo respiratorio (alta frecuencia de respiración) (Tabla 2.2), además de datos objetivos del estado pulmonar (generalmente radiográficos) y alteraciones características en las constantes de laboratorio (linfopenia, D-dímero y proteína C reactiva elevadas).

Además de estas manifestaciones, la COVID-19 con frecuencia produce también manifestaciones cutáneas, alguna de ellas reflejando pequeños coágulos terminales (182), así como manifestaciones oculares, generalmente como conjuntivitis e irritación ocular, que puede persistir bastante tiempo (183).

En la COVID-19 la evolución hacia el aumento de gravedad puede ser bastante rápida, produciéndose los ingresos hospitalarios usualmente alrededor de una semana desde el comienzo de los síntomas. Por ese motivo es esencial estar preparados para acceder al sistema sanitario o para ponerlo en guardia si se produce el empeoramiento, debiendo a su vez el sistema sanitario monitorizar diariamente a los pacientes que permanecen en sus domicilios, como se ha dicho más arriba. Este seguimiento ha de ser particularmente intenso en el caso de los pacientes de más de 60 años o con comorbilidades que aumenten el riesgo de presentaciones graves.

El cambio en la percepción clínica de esta enfermedad está haciendo variar las formas de abordarla. Originalmente el abordaje se centraba en tratar de conseguir un efecto antiviral. En esa línea el único fármaco introducido de forma general que ha demostrado cierta eficacia, particularmente en las fases tempranas de la hospitalización, es el remdesivir (180). Atrás quedaron los fallidos intentos terapéuticos con cloroquina o hidroxiclороquina, solas o con azitromizina, y sigue en el limbo sin un dictamen definitivo el antiparasitario ivermectina. Por ahora las únicas adiciones existentes en el campo antiviral son los sueros de convalecientes, de los que solo los con alto título antiviral pueden ser utilizados, y los anticuerpos monoclonales contra la espícula viral, de los que existen dos preparaciones comerciales aún no accesibles en Europa, y que se recomiendan solo para las fases iniciales de la enfermedad para pacientes de riesgo (180). Quizá los avances terapéuticos principales se han realizado en la prevención y la lucha contra el estado protrombótico (heparina) y proinflamatorio (introducción de la dexametasona cuando hay que aplicar oxígeno o ventilación mecánica) (180) y sobre las indicaciones y modalidades de la terapia respiratoria en el síndrome de distress respiratorio. Con el manejo médico y la situación sociosanitaria actual de España la letalidad global de la COVID-19 en nuestro país es en el presente del orden del 1% de los infectados, basando esta estimación en los casos y muertes declarados por COVID-19. La letalidad quizá sea menor si asumimos una sensibilidad inferior para la detección de infectados que para la cuantificación de los fallecimientos debidos a COVID-19.

182 / Cebrian, W. Scientific publications: the 5 manifestations of COVID-19 on the skin. Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació I3PT. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.tauli.cat/en/institut/actualitat/divulgacio-cientifica/2020/05/publicacions-cientifiques-les-5-manifestacions-del-covid-19-a-la-pell/>

183 / Hu, K., Patel, J., Patel, B.C. Ophthalmic manifestations of coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Jun 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556093/>

La introducción de las vacunas, cuya aplicación en España está ahora en su comienzo, debería tener un importante efecto sobre la mortalidad. Si toda la población de más de 60 años fuera vacunada con las dos vacunas de alta eficacia actuales (de Moderna y Pfizer BioNTech), la mortalidad global por COVID-19 en España debería disminuir un 90% respecto a la actual, asumiendo el mismo grado de distanciamiento social y de restricciones y uso de mascarillas que actualmente. Aún no sabemos si las vacunas actualmente autorizadas también previenen el contagio y la infección asintomática. Por si no fuera así, y por la aparición de variantes virales de escape respecto a las vacunas existentes, es esencial continuar invirtiendo en el desarrollo de nuevas vacunas que ofrezcan un repertorio ampliado de propiedades, con la esperanza de acercarnos cada vez más a la meta dorada de una vacuna a la vez protectora frente a cualquier variante del virus y esterilizante del virus. Ese es uno de los objetivos de las actuales vacunas en desarrollo en el CSIC. En todo caso, es previsible que la vacunación no obvie la necesidad de antivirales efectivos frente al COVID-19, por lo que también el CSIC dedica recursos a tratar de desarrollar este tipo de agentes, que se aplicarían en la fase postvacunal a los contagios que escapan a la protección vacunal.

En el contexto de la prevención hay que recordar que el COVID-19 no solo puede llevar a la muerte, sino que también puede producir secuelas de las que aún sabemos poco por el escaso tiempo transcurrido, aunque previsiblemente las más importantes serán las pulmonares y las cardíacas (184, 185). Además, existe un cuadro de manifestaciones prolongadas en algunos pacientes que han pasado el episodio agudo, al que se ha denominado COVID persistente, de mecanismo no establecido, que incluye entre sus manifestaciones fatiga, dolor de cabeza, pérdida de pelo, déficit de atención, sensación de falta de aire, pérdida de la capacidad de concentración y de la claridad mental, dolores articulares, dolor en el pecho, palpitaciones, etc. (se han listado hasta 50 manifestaciones diferentes), lo que resulta en disminución de la calidad de vida (186). Por tanto, la lucha contra el COVID-19 no debe buscar solamente la prevención del fallecimiento, sino también la prevención de la enfermedad con la finalidad de erradicar secuelas y síntomas persistentes.

184 / Sellarés, J. Respiratory sequelae of COVID-19 and diagnosis of post-COVID-19 complications. [Video]. barnaclínic Barcelona. 2020 Junio 9. [4:53 min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=v6g7oNn5-4E>

185 / Zachary, D.D., Dagher, C., Malette, K.M. et al. Cardiac sequelae of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical case series. *Eur. Heart J. Case Rep.*, 2020, ytaa179, <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa179>

186 / Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617

2.6. Genética humana y otros factores en fase de estudio y su conexión con la gravedad de la enfermedad

Autoras: Anna Planas y M. Victoria Moreno-Arribas

2.6.1. Factores genéticos humanos en el riesgo de la COVID-19

Parece evidente que existen diferencias individuales importantes en la susceptibilidad a los efectos patogénicos de SARS-CoV-2. Para todos los grupos de edad existen personas que permanecen asintomáticas tras infectarse, mientras que otras desarrollan la enfermedad pudiendo ser su sintomatología trivial, moderada, grave o incluso fatal, y el número de días en que se manifiesta clínicamente siendo variable según los individuos (187). Todo ello para pacientes sin co-morbilidades o con similares co-morbilidades.

Aunque los coronavirus tienen un índice modesto de mutaciones (188) y la repercusión clínica de variantes de SARS-CoV-2 ha sido escasa hasta el momento, la variante del Reino Unido (linaje B.1.1.7) aparecida en diciembre 2020 aumenta la capacidad infectiva del virus y posiblemente su mortalidad (189). Dicha variante podría acabar predominando sobre los linajes víricos previos dada su mayor capacidad infectiva. No obstante, la aparición de nuevas variantes no explica la variabilidad de la respuesta clínica a la infección, lo que refuerza el posible rol de factores individuales de naturaleza genética en determinar las diferencias de gravedad en individuos diferentes del mismo sexo, edad y con similares comorbilidades.

Numerosos proyectos están abordando el estudio de qué factores genéticos del huésped podrían impactar en la gravedad de la COVID-19. Al menos tres líneas de investigación podrían informar sobre la identificación de los genes candidatos relacionados con fenotipos COVID-19: 1) qué sabemos sobre el ciclo de vida microbiano, 2) qué sugieren las observaciones clínicas en los pacientes con respecto a las vías biológicas que probablemente se desencadenen, y 3) los nuevos datos sobre el papel de la genética del huésped en la infección.

Por ejemplo, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) actúa como receptor del virus SARS-CoV-2 en la superficie celular uniéndose a la proteína S (Spike) viral, y se han descrito residuos de aminoácidos críticos en la interacción de unión (190). Dicha unión reduce los niveles de ACE2 potenciando la acción de la Angiotensina II (AngII) que puede dañar el tejido pulmonar. Se han desarrollado modelos moleculares que estiman que ciertas

187 / Cennimo, D.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>

188 / Heneghan, C., Brassey, J., Jefferson, T. SARS-CoV-2 viral load and the severity of COVID-19. Oxford COVID-19 Evidence Service Team, Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/sars-cov-2-viral-load-and-the-severity-of-covid-19/>

189 / Luring, AS. & Hodcroft, EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? JAMA. 2021 Jan 6. doi: 10.1001/jama.2020.27124

190 / Yan, R., Zhang, Y., Li, Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367:1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762

variantes en el gen ACE2 confieren diferencias en la interacción con la proteína S viral que podrían determinar una mayor resistencia a la infección (191). Los niveles plasmáticos de ACE2 se asocian a polimorfismos genéticos en hombres, en particular a un locus del cromosoma X que incluye el gen ACE2 (191). Existe un equilibrio entre ACE2 y ACE1, y se han descrito polimorfismos del gen de ACE1 que pueden modificar los niveles de ACE2. Así, se ha observado que la frecuencia del alelo D de ACE1 en la población se asocia a una mayor prevalencia de COVID-19 (192). Por tanto, variantes génicas relacionadas con ACE-2 condicionan los niveles plasmáticos de ACE2 y podrían afectar la capacidad de infección y de transmisión viral. Entre los genes y vías relacionados con COVID-19 podrían incluirse también genes que codifican otras proteínas que participan en la entrada del virus a las células (por ejemplo, TMPRSS2) (193). Ésta y otras observaciones sobre las interacciones huésped-patógeno dilucidarán variantes, genes y vías específicas que subyacen a la susceptibilidad y respuesta interindividuales a la COVID-19.

Entre las moléculas que se conoce que confieren susceptibilidad general a las infecciones destaca el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) implicado en la presentación de antígeno y que consta de miles de polimorfismos distintos (194). Estudios *in silico* sugieren que el sistema HLA está implicado en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 (195, 196). Incluso se ha sugerido una posible relación entre HLA y la anosmia inducida por SARS-CoV-2 (197). Las células infectadas presentan péptidos derivados de proteínas virales mediante el sistema HLA de clase I. Los linfocitos citotóxicos CD8⁺ reconocen dichos antígenos virales y eliminan las células infectadas. Hay datos que demuestran que determinadas variantes genéticas del sistema HLA confieren una menor o mayor capacidad de presentación de péptidos virales, lo que repercute en la capacidad de generar una respuesta de linfocitos T protectora capaz de eliminar las células infectadas (196). Además, el sistema HLA puede condicionar la respuesta individual a vacunas peptídicas anti-SARS-CoV-2 basadas en epítomos con especificidad antigénica (198). Análisis proteómicos de células infectadas han identificado un conjunto de 24 péptidos de SARS-CoV-2 entre los que al menos uno o más péptidos serán reconocidos por un 99% de los diferentes alelos HLA presentes en la población humana, lo cual es importante a la hora de seleccionar péptidos para la monitorización de la respuesta inmune a la infección y para el desarrollo de vacunas (199).

191 / Nelson, CP., Sama, IE., Codd, V. et al. Genetic Associations With Plasma Angiotensin Converting Enzyme 2 Concentration: Potential Relevance to COVID-19 Risk. *Circulation*. 2020 Sep 15;142(11):1117-1119. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049007

192 / Delanghe, J.R., Speeckaert, M.M. & De Buyzere M.L. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta*. 2020;505:192-193. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.031>

193 / Asselta, R., Paraboschi, E.M., Mantovani, A. & Duga, S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12:10087-10098. <https://doi.org/10.18632/aging.103415>

194 / Tian, C., Hromatka, B.S., Kiefer, A.K. et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun*. 2017;8, 599. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00257-5>

195 / Nguyen, A., David, J. K., Maden, S. K. et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94(13):e00510-20. Published 2020 Jun 16. <https://doi.org/10.1128/JVI.00510-20>

196 / Campbell, K.M., Steiner, G., Wells, D.K., Ribas, A., Kalbasi A. Prediction of SARS-CoV-2 epitopes across 9360 HLA class I alleles. *BioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.016931>

197 / Debnath, M., Banerjee, M., Berk, M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. *FASEB J*. 2020;10.1096/fj.202001115R. <https://doi.org/10.1096/fj.202001115R>

198 / Bhattacharya, M., Sharma, A. R., Patra, P. et al. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): immunoinformatics approach. *J Med Virol*. 2020;92(6):618-631. <https://doi.org/10.1002/jmv.25736>

199 / Weingarten-Gabbay, S., Klaeger, S., Sarkizova, S. et al. SARS-CoV-2 infected cells present HLA-I peptides from canonical and out-of-frame ORFs. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Oct 2:2020.10.02.324145. doi: 10.1101/2020.10.02.324145

Actualmente ya se conocen diversas interacciones de proteínas virales con proteínas del huésped, particularmente proteínas implicadas en señalización en respuestas de inmunidad innata (200). Es previsible que la existencia de variabilidad en los genes implicados en dichas interacciones pudiera causar diferencias en la respuesta a la infección. Algunos de los pacientes con COVID-19 desarrollan una respuesta inflamatoria exacerbada e inapropiada que se manifiesta como lo que se ha denominado 'tormenta' de citoquinas capaz de dañar a los tejidos del organismo (201). Esta respuesta se asocia a niveles bajos de interferón de tipo I y de tipo III por lo que cabría esperar que deficiencias o alteraciones en la producción de estos interferones pudieran reducir la capacidad de defensa antiviral y aumentar la gravedad clínica de la infección (202). Además, se ha encontrado que el gen ACE2 está estimulado por interferón (203).

También es probable que haya contribución de genes relacionados con vías de inflamación y respuesta inmunológica por ejemplo, la vía IL-6 (204) y los receptores reconocedores de patrones tipo Toll (TLRs), particularmente aquellos TLRs intracelulares que reconocen el RNA viral (205) dado que se han descrito polimorfismos que afectan la susceptibilidad a otras infecciones virales (206). Efectivamente, estudios genéticos han demostrado que un 3,5 %, de los 659 pacientes críticos con COVID-19 estudiados, presentaban mutaciones que conllevan pérdida de función en genes de la vía del interferón de tipo I, como TLR3 e IRF7 (177). El sorprendente hallazgo de auto-anticuerpos contra interferones de tipo I en pacientes con COVID-19 grave refuerza la idea de que se necesita una respuesta rápida y adecuada de interferón I para frenar la replicación de SARS-CoV-2 y evitar el desarrollo de COVID-19 grave (159). Dichos anticuerpos, que tienen efecto neutralizante, se encontraron en un 12,5% de hombres y 2,6% de mujeres de un total de 987 pacientes con COVID-19 grave, mientras que no se detectaron en 663 pacientes asintomáticos (159). El efecto del sexo biológico es importante dado que COVID-19 grave predomina más en los hombres que en las mujeres, lo que se atribuye, al menos en parte, a diferencias en respuestas inmunológicas (207). Cabe destacar que algunos genes de respuesta inmune innata se encuentran en el cromosoma X, como TLR7 que actúa como sensor de la presencia vírica en la célula y activa la vía del interferón de tipo I (158). En este sentido se han identificado casos puntuales de dos familias con variantes génicas con pérdida de función de TLR7 en las que diversos hombres jóvenes (entre 21 y 32 años) previamente sanos desarrollaron COVID-19 muy grave, y uno de ellos falleció (176). Aunque el estudio es muy pequeño y las mutaciones son puntuales, ilustra, no solo la dependencia de la respuesta del interferón tipo I para combatir a SARS-CoV-2, sino también una causa genética que induce una mayor vulnerabilidad en el hombre frente a la mujer en esta infección.

200 / Gordon, D.E., Jang, G.M., Bouhaddou, M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583, 459–468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

201 / Pedersen, S.F., Ho, Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2202–2205. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>

202 / Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5), 1036–1045.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>

203 / Ziegler, C.G.K., Allon, S.J., Nyquist, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016–1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>

204 / Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y. et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020;583, 437–440. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

205 / Li, H., Liu, L., Zhang, D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)

206 / Clifford, H.D., Yerkovich, S.T., Khoo, S. et al. Toll-like receptor 7 and 8 polymorphisms: associations with functional effects and cellular and antibody responses to measles virus and vaccine. *Immunogenetics*. 2012;64, 219–228. <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0574-0>

207 / Scully, EP., Haverfield, J., Ursin, RL., Tannenbaum, C. & Klein, SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):442–447. doi: 10.1038/s41577-020-0348-8

También se ha identificado una región del DNA que codifica para una proteína de unión al virus NS1A, y que parece estar asociada a la susceptibilidad a la infección por COVID-19 solamente en hombres (208).

Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado variantes genéticas comunes asociadas a COVID-19 grave. Por ejemplo, se ha descubierto un locus genético en el cromosoma 3 que codifica genes de inmunidad innata, se asocia a una mayor activación del complemento (209), y a gravedad de la infección por SARS-CoV-2 (178). Esta asociación parece ser muy sólida ya que el hallazgo se ha reproducido en diversos estudios con miles de pacientes (179, 210). Ahora se necesitan estudios funcionales que permitan identificar genes específicos y vías moleculares afectadas que puedan ser nuevas dianas para la intervención terapéutica. Como curiosidad se ha encontrado que este locus de riesgo es parte del legado de los genes neandertales en los humanos actuales (211).

La respuesta inflamatoria exacerbada tras la infección que hemos mencionado más arriba juega un papel clave en la lesión tisular y severidad de la COVID-19. La tormenta de citoquinas podría ser más exagerada en aquellos pacientes que ya tengan una condición pro-inflamatoria de base, por ejemplo, la obesidad que se asocia a una mayor probabilidad de hospitalización y gravedad de la COVID-19 (212, 213). Notablemente, existen diferencias étnicas en la presencia de polimorfismos en determinadas citoquinas (214) que podrían contribuir a explicar diferencias étnicas observadas en la gravedad de COVID-19, además del papel determinante que podrían tener los factores socioeconómicos (215). En el contexto inflamatorio de COVID-19 destacan complicaciones cardiovasculares y respiratorias, y activación de la cascada de la coagulación que induce trombosis (216) y más raramente también ictus (217). Genes implicados en la hipercoagulabilidad incluyendo vías relacionadas con la activación del complemento podrían estar implicadas en esta respuesta (218).

208 / LEHI, Utah & SAN FRANCISCO--(BUSINESS WIRE)--Ancestry®. Ancestry® COVID-19 Study Points to Gene Associated with Male Susceptibility to COVID-19. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20200706005610/en/Ancestry%C2%AE-COVID-19-Study-Points-Gene-Male-Susceptibility>

209 / Valenti, L., Griffini, S., Lamorte, G. et al. Chromosome 3 cluster rs11385942 variant links complement activation with severe COVID-19. *J Autoimmun.* 2021 Feb;117:102595. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102595

210 / Pathak, GA., Singh, K., Miller-Fleming, TW. Et al. Integrative analyses identify susceptibility genes underlying COVID-19 hospitalization. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Dec 8:2020.12.07.20245308. doi: 10.1101/2020.12.07.20245308

211 / Zeberg, H. & Pääbo, S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature.* 2020 Nov;587(7835):610-612. doi: 10.1038/s41586-020-2818-3

212 / Pasquarelli-do-Nascimento, G., Braz-de-Melo, HA., Faria, SS., Santos, IO., Kobinger, GP. & Magalhães, KG. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jul 28;11:530. doi: 10.3389/fendo.2020.00530

213 / Sohrabi, Y., Reinecke, H. & Godfrey, R. Altered Cholesterol and Lipid Synthesis Mediates Hyperinflammation in COVID-19. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Jan 8:S1043-2760(21)00001-1. doi: 10.1016/j.tem.2021.01.001

214 / Cox, ED., Hoffmann, SC., DiMercurio, BS. et al. Cytokine polymorphic analyses indicate ethnic differences in the allelic distribution of interleukin-2 and interleukin-6. *Transplantation.* 2001;72(4):720-726. doi:10.1097/00007890-200108270-00027

215 / Niedzwiedz, C. L., O'Donnell, C. A., Jani, B. D. et al. Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank. *BMC Med.* 2020;18(1):160. Published 2020 May 29. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01640-8>

216 / Levi, M., Thachil, J., Iba, T., Levy, J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)

217 / Hess, D. C., Eldahshan, W., & Rutkowski, E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res.* 2020;11(3):322-325. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>

218 / Java, A., Apicelli, A.J., Liszewski, M.K. et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *JCI Insight.* 2020;140711. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>

A la luz de diversos trabajos sobre una asociación entre grupos sanguíneos y COVID-19 en China (219, 220), estudios de GWAS han identificado el gen ABO del grupo sanguíneo como fuente de diversidad de respuesta clínica (213). Globalmente estos estudios indican que el grupo O estaría más protegido frente a la infección mientras que el grupo A sería más vulnerable. Aunque el mecanismo subyacente no se ha identificado, podría existir una relación entre el grupo sanguíneo y los niveles de ACE-2 (221), y también se ha propuesto que los pacientes del grupo O ven al virus como un antígeno tipo A y montan una respuesta inmune más eficaz (220). No obstante, otros estudios no han hallado asociación entre el grupo sanguíneo y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en adultos jóvenes (222).

A medida que aumente nuestra comprensión de los genes que subyacen a la capacidad infectiva del SARS-CoV-2 y de los mecanismos biológicos, podremos dilucidar mejor su posible participación en la susceptibilidad a las enfermedades y en los resultados clínicos.

Paralelamente, la comunidad científica mundial ha movilizado rápidamente esfuerzos de colaboración para avanzar en el descubrimiento del genoma del huésped COVID-19 a través de estudios genómicos a gran escala. Por ejemplo, 'The COVID-19 Human Genetic Effort' (223) y 'The COVID-19 Host Genetics Initiative' (224) están organizando distintas aproximaciones analíticas a través de una red creciente de grupos internacionales y estudios colaborativos para identificar los determinantes genómicos de la susceptibilidad y la gravedad de COVID-19 y ya han dado sus primeros frutos con algunos de los resultados que hemos discutido anteriormente. Si suponemos que el tamaño del efecto y la frecuencia de los alelos de las variantes genéticas importantes para la susceptibilidad, la resistencia y/o las complicaciones de COVID-19 son tan variables como otros factores del huésped en las condiciones infecciosas, entonces el número de casos y controles necesarios para tener poder estadístico para identificar las asociaciones podría variar ampliamente. Los esfuerzos de colaboración mencionados deberían estar bien potenciados para el descubrimiento imparcial de nuevos genes y vías. Esos esfuerzos fomentan la agregación y el intercambio de datos en forma amplia entre la comunidad de investigadores y es probable que influyan en gran medida en la rapidez con que los descubrimientos de COVID-19 pueden hacerse y difundirse en todo el mundo.

La respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 debe ser precisa y adecuada en el tiempo. Fallos en alguno de los determinantes moleculares que comprometan la eficacia de dicha respuesta predispondrán al desarrollo de COVID-19 grave. Los hallazgos genómicos asociados a severidad permiten identificar componentes moleculares críticos dentro del engranaje de dicha respuesta a la infección. Ello abre la posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas no solo para paliar defectos genéticos específicos sino también para potenciar respuestas

219 / Wu, Y., Feng, Z., Li, P., Yu, Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Clin Chim Acta*. 2020;509:220-223. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.026>

220 / Zhao, J., Yang, Y., Huang, H. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv* 2020.03.11.20031096; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>

221 / Luo, J.Q., He, F.Z., Luo, Z.Y. et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(6):306-313. doi: 10.1097/FPC.000000000000050

222 / Boudin, L., Janvier, F., Bylicki, O. & Dutasta, F. ABO blood groups are not associated with risk of acquiring the SARS-CoV-2 infection in young adults. *Haematologica*. 2020 Dec 1;105(12):2841-2843. doi: 10.3324/haematol.2020.265066

223 / Casanova, J.L., Su, H.C.; COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020;181(6):1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>

224 / The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet* 28, 715-718 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>

protectoras que puedan mejorar el pronóstico de la enfermedad de forma global. En conjunto, el conocimiento de los factores genómicos del huésped podría conducir a una mejor atención de los pacientes con COVID-19, mediante la estratificación de los riesgos, así como a opciones de prevención y tratamiento específicas (225). Los factores genómicos del huésped podrían vincularse a la variabilidad de la respuesta inmunológica protectora y tener repercusiones en las estrategias de vacunación, o podrían utilizarse para seleccionar de manera óptima a los pacientes para nuevos tratamientos y ensayos terapéuticos.

Los esfuerzos globales durante la situación excepcional de la pandemia están identificando componentes genéticos asociados a severidad clínica de forma muy rápida. Paralelamente tenemos que preparar nuestros sistemas de salud con infraestructura para integrar rápidamente los descubrimientos genómicos de alta calidad y clínicamente relevantes en la atención de las personas con infección por SARS-CoV-2. Aunque es previsible que los descubrimientos genómicos tarden años en beneficiar directamente a los pacientes, determinados resultados podrían tener cierto impacto en la población a corto plazo. Por ejemplo, hay que identificar el posible papel de los haplotipos HLA en la respuesta a vacunas peptídicas. Del mismo modo, hay que confirmar asociaciones descritas entre variantes génicas y gravedad de la infección ya que podrían tener valor pronóstico en las personas que ya manifiesten signos de COVID-19, y puede que hasta permitan diseñar estrategias terapéuticas. Se espera que en los próximos meses los esfuerzos actuales en investigación genética den más frutos y aporten datos que puedan tener traslación clínica que repercuta en una prevención, pronóstico, y a ser posible en el tratamiento (224). La reciente generación de vacunas ha abierto un nuevo escenario en la pandemia, pero conseguir la inmunidad de grupo requerirá tiempo dada la limitada disponibilidad de vacunas, y más si se considera a nivel internacional. Además, esta pandemia ha puesto de manifiesto la fragilidad de la especie humana frente a las infecciones víricas y la amenaza que representan. Queda un largo camino para comprender la reacción y susceptibilidad del sistema inmune del huésped frente a SARS-CoV-2 y otras infecciones, en el que sin duda la genómica contribuirá a descifrar claves de la enfermedad importantes para el diagnóstico y tratamiento.

2.6.2. Microbiota intestinal y COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 cursa desde formas asintomáticas hasta neumonías bilaterales muy graves que originan frecuentemente la muerte del paciente. Es un hecho bien contrastado que no todos los afectados sufren el mismo patrón de enfermedad ni siquiera enferman al mismo ritmo. En las primeras publicaciones sobre los síntomas y signos de la enfermedad, se dio más importancia a los síntomas respiratorios. Según se dispone de más datos, las estadísticas indican que la cuarta parte de los casos reportados sólo tienen síntomas digestivos, como diarrea, vómitos y dolor abdominal, y según se va agravando la enfermedad, estos síntomas son más frecuentes. Actualmente todavía no conocemos bien el tropismo gastrointestinal del SARS-CoV-2, pero sí se tiene conocimiento de que el receptor ACE2 se puede expresar en la cavidad oral, esófago, estómago, intestino u otros órganos distales al tracto gastrointestinal (226). De hecho, en las membranas de las células del tracto gastrointestinal se expresan tanto el receptor ACE2 como una serín-proteasa transmembrana (TMPRSS2) que juega un papel asimismo esencial para que el virus infecte al ser humano.

225 / Murray, M.F., Kenny, E.E., Ritchie, M.D. et al. COVID-19 outcomes and the human genome. *Genet Med.* 2020;22, 1175–1177. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0832-3>

226 / Xu, Y., Li, X., Zhu, B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26, 502–505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>

Durante el avance de la pandemia, también se ha generado cierta controversia acerca de si se expulsan formas virales replicativas en diferentes fluidos biológicos y que papel podían tener con la infectividad. Se ha comprobado la presencia de ARN viral en las heces en un alto porcentaje de los pacientes infectados (entre 20-50%) (226, 227, 228), e incluso se ha logrado aislar el virus en las heces (229, 230) cuando por el diagnóstico de las pruebas nasofaríngeas, la popular PCR, ya se habían negativizado. También se ha evidenciado que el microbioma de las aguas residuales asociada con trastornos gastrointestinales parece preceder a la detección del SARS-CoV-2. La presencia de perfiles específicos de especies bacterianas asociadas con comunidades intestinales humanas donde prevalece el SARS-CoV-2 se ha propuesto como un marcador de detección precoz de la enfermedad (231). Por otro lado, esto tendría importancia por la posible transmisión fecal-oral del virus, además de la conocida respiratoria, entre el alto porcentaje de pacientes que son asintomáticos y que podrían transmitir la enfermedad por esta vía, por lo que, a falta de confirmar esta hipótesis, el lavado de manos sigue siendo fundamental como medida preventiva.

Además de la detección del virus en muestras fecales de pacientes, varias líneas de evidencia muestran la replicación del SARS-CoV-2 en los enterocitos intestinales humanos (232), lo que sugiere la implicación del tracto gastrointestinal, y específicamente del microbioma intestinal, como un objetivo científico y clínico relevante en la enfermedad (233, 234).

El organismo humano alberga diferentes ecosistemas microbianos (microbiota) localizados en la cavidad oral y el aparato respiratorio, el tracto gastrointestinal, el tracto urinario y la piel, principalmente. El genoma colectivo de esta microbiota (microbioma) codifica 200 veces más genes que el genoma humano. En los últimos años la comunidad científica internacional se ha volcado en el estudio de la microbiota y el microbioma humano, y su implicación en diversas patologías (orales, respiratorias, intestinales, urinarias, neurológicas, etc.) y en la salud humana en general. La microbiota constituye el conjunto de microorganismos que habitan en el cuerpo humano de forma simbiótica y que tiene una gran influencia sobre la salud humana, con estudios cada vez más grandes y robustos. La microbiota humana actúa como una barrera física que protege al organismo frente a patógenos, bien sea por exclusión competitiva, mediante producción de sustancias con capacidad antimicrobiana o mediante la modulación del sistema inmune. Específicamente la microbiota del intestino juega un papel fundamental contribuyendo al correcto desarrollo de la mucosa intestinal y la maduración del sistema inmune desde el nacimiento. Diferencias en la composición de esta microbiota han sido relacionadas con enfermedades

227 / Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12, 8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>

228 / Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

229 / Cheung, K. S., Hung, I., Chan, P. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1), 81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>

230 / Ding, S. & Liang, T.J. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential fecal-oral transmission? A COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology.* 2020; 159:53–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353371>

231 / Gallardo-Escárate, C., Valenzuela-Muñoz, V., Núñez-Acuña, G. et al. The wastewater microbiome: A novel insight for COVID-19 surveillance. *Sci Total Environ.* 2021;764:142867. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.142867

232 / Lamers, M.M., Beumer, J., van der Vaart, J. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:eabc1669. DOI: 10.1126/science.abc1669

233 / Gao, Q.Y., Chen, Y.X. and Fang, J.Y. (2020), 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 21: 125-126. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851>

234 / Dhar, D. & Mohanty, A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>

de distinta etiología relacionadas con la función digestiva, incluyendo enfermedades infecciosas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y alteraciones de la respuesta inmune, pero además la microbiota ejerce importantes funciones más allá del aparato digestivo. Es conocido que el microbioma intestinal está alterado en un gran número de patologías, entre las más estudiadas se encuentra la obesidad y disfunciones neurológicas. El papel de la microbiota intestinal en la influencia de las enfermedades pulmonares se ha documentado en los últimos años y también se sabe que la infección por virus respiratorios causa perturbaciones en la microbiota intestinal (232).

Cada vez son más los datos disponibles en la bibliografía que proponen la vinculación entre la microbiota intestinal y la susceptibilidad de la progresión, sintomatología y gravedad de la enfermedad que causa SARS-CoV-2. Por ejemplo, se ha propuesto que muchos de los síntomas gastrointestinales se relacionan con la acción directa del virus sobre la mucosa intestinal como ocurre en otras infecciones víricas, pero también puede ser debido a los fármacos antivirales o antibióticos, o incluso a los antiinflamatorios, que se emplean en su tratamiento (235). Esto puede provocar un desequilibrio en el ecosistema microbiano intestinal con una disminución considerable del número de bacterias intestinales beneficiosas. El receptor viral ACE2 se encuentra en concentraciones más altas en el íleon y el colon, y regula la inflamación intestinal, lo que ha llevado a algunos estudios a proponer su influencia directa en el microbioma e, indirectamente, en el riesgo cardiopulmonar (236). Por otro lado, los datos clínicos muestran que un porcentaje elevado de los pacientes que cursan con síntomas digestivos, predicen un peor pronóstico en general, a la vez que los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con enfermedad grave, se asocian con alteraciones significativas de la microbiota intestinal, lo que puede favorecer una mayor tasa de mortalidad. Específicamente, las personas mayores y enfermas (ej. afectadas de obesidad, hipertensión y diabetes tipo 2) tienen más probabilidades de agravar su estado cuando se exponen a este virus. Es interesante observar que un desequilibrio general de la microbiota intestinal por pérdida de diversidad bacteriana está implicado en estos pacientes. Es plausible, por tanto, que las alteraciones de la microbiota en personas mayores y enfermos con estas comorbilidades puedan explicar porque estos grupos de pacientes no obtienen buenos resultados en la lucha contra la COVID-19. La importancia de diferentes patrones microbianos, y sus metabolitos (por su papel modulador en la inflamación), en la predisposición a desarrollar ciertas patologías causadas por bacterias y virus ha sido puesta de manifiesto previamente (234), y podría ser extrapolable a las diferencias observadas entre pacientes en el desarrollo o no de la COVID-19, así como en la severidad de la sintomatología y en definitiva en la diferente gravedad clínica del paciente.

Las evidencias clínicas que demuestran que pacientes con COVID-19 presentan alteraciones en su microbiota intestinal, es decir una disbiosis, que cursa con el incremento de bacterias proinflamatorias y una reducción de bacterias beneficiosas son cada vez más consistentes (237,232). En dos estudios de cohorte con 100 pacientes se analizaron los cambios en la diversidad del microbioma y su relación con disfunciones de la respuesta inmune durante la evolución de la enfermedad (238). En los pacientes con COVID-19 se encontró una disminución de bacterias intestinales con conocido potencial inmunomodulador, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y varias especies de bifidobacterias. Las asociaciones entre la composición de la microbiota intestinal, los niveles de citoquinas y biomarcadores de inflamación en los pacientes sugieren que el microbioma

235 / Din, AU., Mazhar, M., Waseem, M. et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:110947. doi:10.1016/j.biopha.2020.110947

236 / Gou, W., Fu, Y., Yue, L. et al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *medRxiv* 2020.04.22.20076091. <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20076091>

237 / Zuo, T., Zhang, F., Lui, GCY. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-955.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048

238 / Yeoh, YK., Zuo, T., Lui, GC. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* Published Online First: 11 January 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020

intestinal podría estar implicado en la magnitud de la gravedad de la enfermedad, posiblemente a través de la modulación de las respuestas inmunitarias del huésped. La tormenta de citoquinas podría ser más exacerbada en aquellos pacientes con menor abundancia de bacterias relacionadas con un efecto antiinflamatorio. Además, la alteración de la composición de la microbiota intestinal persiste tras la resolución de la enfermedad, lo que podría ser un factor de desarrollo de síntomas y/o síndromes de inflamación multisistémica que se producen en algunos pacientes tras la eliminación del virus (237).

Las personas con hipertensión tienen un alto riesgo de padecer la enfermedad y presentan síntomas gastrointestinales, lo que sugiere que el deterioro de las comunicaciones intestino-pulmón podría ser responsable, al menos en parte, de las patologías multiorgánicas, incluidas las manifestaciones cardiovasculares de esta enfermedad. La mayor expresión de ACE2 y TMPRSS2, moléculas clave en la infección por el SARS-Cov-2, en el epitelio intestinal de ratas espontáneamente hipertensas apoya esta hipótesis (239). Los cambios en el microbioma intestinal asociados a los ácidos grasos de cadena corta, en particular al butirato, se encuentran tanto en la hipertensión como en la COVID-19 (240). Se ha demostrado que el aumento del riesgo de COVID-19 en la hipertensión podría deberse, al menos en parte, a la depleción acumulativa de las bacterias intestinales productoras de butirato que conducen a la disminución de este metabolito, e incluso se ha propuesto que el tratamiento con este ácido graso de cadena corta regularía la ACE2, lo que podría ser de relevancia en el control de la infección viral intestinal y el reequilibrio del eje intestino-pulmón (241).

Finalmente, la dieta y los factores ambientales juegan un papel esencial en la formación y estabilidad de la microbiota intestinal y a su vez en la inmunidad, lo que señala el potencial papel que la nutrición puede desempeñar en esta enfermedad. En la actualidad no hay todavía conclusiones derivadas de estudios en humanos sobre si los probióticos pueden aportar ventajas a los pacientes o pueden desempeñar un efecto profiláctico, aunque sí que se han puesto en marcha varios estudios clínicos para evaluar su eventual efecto (<https://clinicaltrials.gov/>; https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table). Una revisión de los principales ensayos clínicos centrados en el papel de los probióticos en la COVID-19 se ha reportado recientemente (234). Por lo que es probable que en los próximos meses dispongamos de más datos científicos sobre la utilidad de la administración de prebióticos/probióticos, así como de la mejora del perfil de la microbiota intestinal mediante estrategias de nutrición personalizada (242), como una herramienta complementaria a las terapias cada vez más avanzadas, para ayudar a reforzar el sistema inmunitario y prepararnos para luchar contra enfermedades infecciosas como la COVID-19.

239 / Li, J., Stevens, BR., Richards, EM. & Raizada, MK. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) Is Upregulated in Colonic Organoids From Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2020;76(3):e26-e28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15725

240 / Sharma, RK., Stevens, BR., Obukhov, AG. et al. ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) in Cardiopulmonary Diseases: Ramifications for the Control of SARS-CoV-2. *Hypertension*. 2020 Sep;76(3):651-661. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15595

241 / Li, J., Richards, EM., Handberg, EM., Pepine, CJ. & Raizada, MK. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):e13-e16. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16647

242 / Galmés, S., Serra, F., Palou, A. et al. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*. 2020; 12(9):2738. <https://doi.org/10.3390/nu12092738>

2.7. Inmunidad y respuesta inflamatoria ante el SARS-CoV-2

Autora: María Montoya

El sistema inmunitario funciona como un ejército coordinado, con distintos niveles de actuación y respuesta. Su objetivo es defendernos frente a una gran variedad de patógenos. Cuando un virus nuevo como el SARS-Cov-2 entra en nuestro organismo, las células infectadas lanzan una señal de alarma (interferones-IFN- de tipo I), que captan otras células vecinas, avisándolas de la entrada del invasor, con el objetivo de evitar la replicación del virus. En este punto se pone en marcha la inmunidad innata, inespecífica y rápida, en la que componentes solubles como interleucinas o los IFN de tipo I o tipo III y células tales como los macrófagos, neutrófilos, las células dendríticas y células citotóxicas naturales (NK) se ocupan de retrasar el avance del virus incluso llegando a evitar la infección y/o aparición de síntomas.

Cada vez vamos conociendo más datos sobre la inmunidad innata en la infección de SARS-CoV-2, además se pueden extrapolar de los conocimientos que tenemos en otros coronavirus. Por ejemplo, varios coronavirus han desarrollado estrategias para inhibir la secreción de los IFN de tipo I o su señalización, revisado en (243). De hecho, los pacientes críticos de COVID-19 muestran un patrón sorprendentemente bajo de señalización de los IFN tipo I cuando se comparan con dichos patrones en pacientes leves o moderados (244)(245). Recientes datos muestran, en pacientes graves y críticos, una respuesta de IFN tipo I muy alterada (caracterizada por ausencia de IFN-beta y baja producción y actividad de IFN-beta), asociada con una carga viral en sangre persistente y una respuesta inflamatoria exacerbada (243). Por otro lado, cada vez más datos apuntan a que la inmunidad entrenada puede jugar un papel importante en COVID-19, activando la inmunidad innata y reduciendo la carga viral en los primeros momentos de la infección viral (246).

Puede que el momento exacto en el que estos mecanismos de defensa se activen sea relevante para su función ya que, por ejemplo, se ha visto que la secreción de IFN tipo I estimula la expresión del receptor ACE2 de SARS-CoV-2 en las células epiteliales (247) lo que podría favorecer la propagación de la infección.

243 / Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C. et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>

244 / Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027

245 / Vardhana, S. A., & Wolchok, J. D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200678. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>

246 / O'Neill, LAJ. & Netea, MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):335-337. doi: 10.1038/s41577-020-0337-y

247 / Ziegler, C.G.K., Allon, S.J., Nyquist, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>

Varios estudios han mostrado una bajada en los niveles de células NK en sangre de los pacientes COVID-19 que a su vez se relaciona con la gravedad de la enfermedad (248, 249, 250, 251). Además, cuando se han estudiado estas células ex vivo de pacientes COVID-19 se ha visto que presentaban niveles inferiores de los marcadores y mediadores inmunes necesarios para realizar su función de muerte celular de las células infectadas, revisado en (242). Este podría ser otro mecanismo de evasión del virus en el que hay menos número de NK y además no actúan eficientemente.

Por otro lado, la cascada inflamatoria que inician los macrófagos sirve tanto para controlar al virus como para dañar el tejido pulmonar. Por ejemplo, la producción de IFN tanto de tipo I como de tipo III por los macrófagos generan un estado anti-viral en las células vecinas epiteliales de los alveolos pulmonares, que contribuye a limitar la diseminación del virus, mientras que la secreción de interleucinas como la IL-6 o la IL-1 beta promueve el reclutamiento de células como neutrófilos o linfocitos T citotóxicos. Los neutrófilos activados secretan una serie de sustancias que directamente dañan el tejido pulmonar (244). Cada vez hay más evidencias que indican que una respuesta innata descontrolada juega un papel fundamental en los pacientes críticos. Por ejemplo, los pacientes de COVID-19 presentan un gran número de células que secretan IL-6 o IL-1 beta, El resultado es que los pacientes de COVID-19 tienen elevados niveles de IL-6 y de lactato deshidrogenasa (LDH), comparado con los controles sanos. Ambas proteínas desencadenan procesos inflamatorios. La IL-6 juega un papel amplificador de la respuesta innata reclutando otros mediadores inmunes. En concreto, niveles altos de IL-6 se correlacionan con estados clínicos que requieren ventilación mecánica y en último caso con un desenlace fatal, revisado en Vardhana *et al.*, (244).

El inflammasoma NLRP3 es una plataforma molecular que promueve la inflamación mediante la división y activación de moléculas inflamatorias clave, incluida la caspasa-1 activa (Casp1p20), IL-1 beta e IL-18. Aunque se ha especulado mucho sobre la participación del inflammasoma en COVID-19, se desconoce la activación y participación del inflammasoma en el resultado de la enfermedad. Datos recientes demuestran que el inflammasoma NLRP3 se activa en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 y está activo en pacientes con COVID-19. Al estudiar pacientes con COVID-19 moderado y grave, encontraron un inflammasoma NLRP3 activo en células sanguíneas y tejidos de pacientes post mortem. Los productos derivados del inflammasoma como Casp1p20 e IL-18 en el suero correlacionaron con los marcadores de gravedad de COVID-19, incluidos IL-6 y LDH. Además, los niveles más altos de IL-18 y Casp1p20 están asociados con la gravedad de la enfermedad y un resultado clínico deficiente. Estos resultados sugieren que los inflammasomas participan en la fisiopatología de la enfermedad, lo que indica que estas plataformas podrían ser un marcador de la gravedad de la enfermedad y una posible diana terapéutica para COVID-19 (252).

Todos estos fenómenos inflamatorios son los que contribuyen a generar lo que se ha llamado “tormenta de citoquinas” que se ha observado en los pacientes de COVID-19 y que apoya el uso de terapias inmunosupresoras como los corticoides. Necesitamos conocer mejor el delicado equilibrio que se produce entre la respuesta anti-viral y los procesos inflamatorios para desarrollar biomarcadores y terapias eficientes para COVID-19.

248 / Song, C.-Y., Xu, J., He, J.-Q., Lu, Y.-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. medRxiv 2020.03.05.20031906. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>

249 / Wang, W., He, J., Lie, P. et al. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. medRxiv 2020.02.26.20026989. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>

250 / Yu, L., Tong, Y., Shen, G. et al. Immunodepletion with Hypoxemia: A Potential High Risk Subtype of Coronavirus Disease 2019. medRxiv 2020.03.03.20030650. <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030650>

251 / Zheng, M., Gao, Y., Wang, G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020;17(5):533-535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>

252 / Rodrigues, TS., de Sá, KSG., Ishimoto, AY. Et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. J Exp Med. 2021 Mar 1;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707

2.7.1. Inmunidad adaptativa en COVID-19 y memoria inmunológica

Estos mecanismos de primera línea de defensa no siempre son suficientes para eliminar por completo a los patógenos y es entonces cuando se activa la inmunidad adaptativa (en días-semanas) con los linfocitos T y B, que son células muy específicas capaces de reconocer estructuras moleculares concretas.

Los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en cualquier infección viral. Unos linfocitos T, los llamados CD4+ ayudan a los linfocitos B en la generación de anticuerpos y dirigen la respuesta de otras células del sistema inmune. Mientras, otros linfocitos T, los llamados CD8+ o citotóxicos matan eficientemente las células infectadas, lo que contribuye a reducir los niveles de virus.

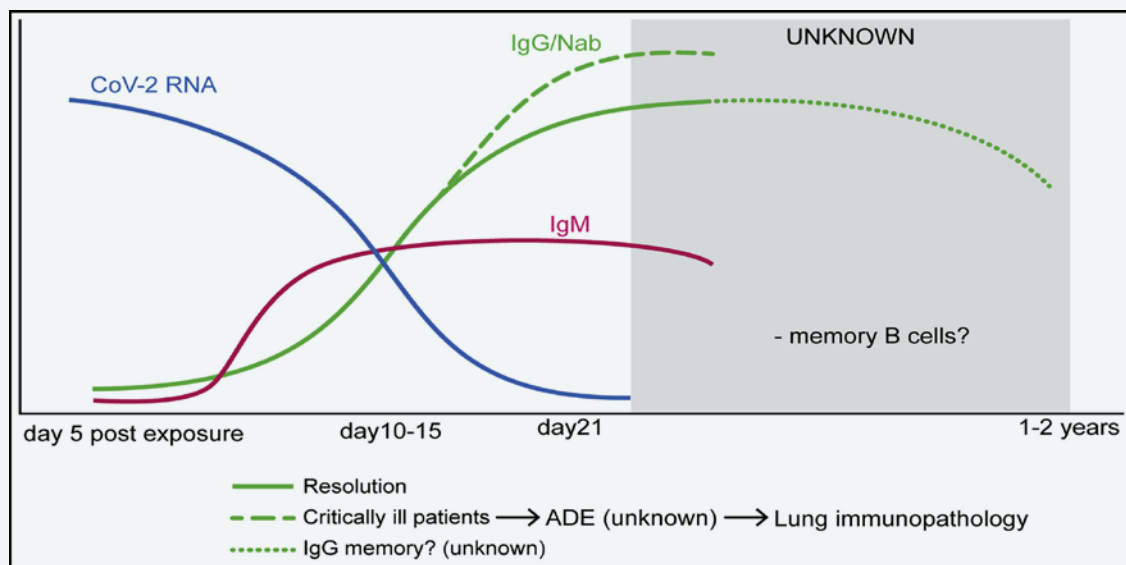


Figura 2.34. Antibody-Mediated Immunity in SARS-CoV-2 Virus-specific IgM and IgG are detectable in serum between 7 and 14 days after the onset of symptoms. Viral RNA is inversely correlated with neutralizing antibody titers. Higher titers have been observed in critically ill patients, but it is unknown whether antibody responses somehow contribute to pulmonary pathology. The SARS-CoV-1 humoral response is relatively short lived, and memory B cells may disappear altogether, suggesting that immunity with SARS-CoV-2 may wane 1–2 years after primary infection. Tomado de Vabret et al (2020). (242)

Tras la activación de los linfocitos B, se producen anticuerpos solubles (IgM, IgG o IgA), que podrán neutralizar y eliminar el virus (Fig. 2.34). Estas personas estarían protegidas durante un tiempo; pero si el virus muta y cambia sustancialmente, podrían volver a infectarse como ocurre con las nuevas cepas de gripe.

Tras el reconocimiento de los antígenos virales, tanto los linfocitos B como los linfocitos T pueden quedar como células de memoria y activarse tras la entrada del patógeno de nuevo. Las personas que han pasado la infección estarían temporalmente protegidas, en parte por estos anticuerpos y también por el desarrollo de inmunidad celular, con la participación de los linfocitos T, bien los CD4+, los citotóxicos CD8+ o los reguladores. El papel de la inmunidad celular cada vez cobra más relevancia a partir de los primeros estudios (253), donde mostraron que la infección por betacoronavirus induce inmunidad de células T multiespecífica y duradera. Además, hay que tener en cuenta que de un 10-15% de pacientes resuelven la infección sin generar niveles de anticuerpos detectables en sangre, por lo que se infiere que estos pacientes tendrían una respuesta celular muy potente.

253 / Le Bert, N., Tan, A.T., Kunasegaran, K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 584, 457–462 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>

Es importante destacar que la respuesta del sistema inmunitario es eficaz y contiene de forma adecuada al SARS-Cov-2 en la mayoría de las personas sanas e inmunocompetentes (80-85%) aunque otras personas pueden sufrir cuadros más graves, y en menor porcentaje, casos severos o muerte. Los pacientes ancianos, con un sistema inmunitario alterado debido a la edad (inmunosenescencia) o aquellos con patologías crónicas (diabetes, hipertensión), son especialmente vulnerables.

Si la respuesta inmune combinada es lo suficientemente fuerte y específica es posible eliminar el virus y parar el avance de la enfermedad causada. En estos casos, se induce a la par una respuesta inmune que recuerda al virus la siguiente vez y que es capaz de eliminarlo la próxima vez más rápidamente, antes de que establezca la infección. Esta es la respuesta inmunológica de memoria. Solo el sistema inmunitario y el nervioso tienen capacidad de recordar previas exposiciones, tienen memoria. En este principio se basa la estrategia de la vacunación. La respuesta de memoria frente al virus SARS-COV-2 es un tema sobre el que no se disponen de suficientes datos para poder determinar su duración y la fortaleza de dicha respuesta cuando nos enfrentamos de nuevo al SARS-CoV-2. Los primeros artículos indicaron que, en principio los niveles de anticuerpos no se mantienen elevados en una gran parte de los contagiados, lo que coincide con otro estudio de asintomáticos que encuentra bajos niveles anticuerpos (254). La seroprevalencia aumentó notablemente en marzo de 2020, pero se estabilizó a finales de abril en un 0,8-1,6% en ambas cohortes, lo que indica un equilibrio entre las nuevas infecciones y la disminución de la inmunidad. Este hecho no es sorprendente porque los anticuerpos específicos frente a un virus desaparecen en sangre, aunque se haya generado inmunidad frente a un patógeno. En otro estudio, encuentran una respuesta T específica en contactos familiares seronegativos de pacientes con Covid-19. En este estudio se señala la importancia de no solo utilizar la serología, sino también de conocer la respuesta inmune celular frente al virus (255). Datos recientes demuestran que cuando se analizan múltiples compartimentos de la memoria inmune circulante para el SARS-CoV-2 en 254 muestras de 188 casos de COVID-19, incluidas 43 muestras \geq 6 meses después de la infección se observa que los niveles de IgG frente a la proteína S fue relativamente estable durante más de 6 meses. Las células B de memoria específicas eran más abundantes a los 6 meses que al mes después de la aparición de los síntomas. Los linfocitos T CD4+ específicos del SARS-CoV-2 y los linfocitos T CD8+ disminuyeron con una vida media de 3-5 meses. En este estudio observaron que cada componente de la memoria inmunitaria del SARS-CoV-2 exhibía una cinética distinta (256).

El problema fundamental es que desconocemos qué parte del sistema inmune es esencial activar para garantizar la inmunidad frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que son necesarios más estudios al respecto. El SARS-CoV-2, ha infectado a más de 100 millones de personas en el mundo, una parte de las cuales se habrá expuesto a una reinfección (sin ir más lejos, pero no solo, los sanitarios españoles y las personas de residencias españolas) sin que por ello hayan enfermado de forma masiva por reinfección. Se han descrito casos de reinfección pero hasta el momento son esporádicos (257).

Por último, estamos asistiendo a un aumento de las apariciones de variantes con mutaciones que pueden tener o más capacidad de contagio y/o que puedan escapar a la respuesta inmune. Cuantas más personas se infecten, más probabilidad tiene el virus de mutar. Hasta el momento, la mayoría de mutaciones son aleatorias y en respuesta a la inmunidad de los pacientes sobre la infección viral. Queda por establecer cómo se comportará el virus y las mutaciones que generará cuando haya una presión del sistema inmune en respuesta a la vacunación, cuando la población alcance niveles importantes de cobertura vacunal.

254 / Emmenegger, M., De Cecco, E., Lamparter, D. et al. Early plateau of SARS-CoV-2 seroprevalence identified by tripartite immunoassay in a large population. medRxiv 2020.05.31.20118554. <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118554>

255 / Gallais, F., Velay, A., Wendling, M.J. et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion medRxiv 2020.06.21.20132449. <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20132449>

256 / Dan, JM., Mateus, J., Kato, Y. et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063

257 / Iwasaki, K. What reinfections mean for COVID-19. The Lancet Infectious Diseases, Volume 21, Issue 1, 2021, Pages 3-5, ISSN 1473-3099, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30783-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30783-0)

2.7.2. Pasaporte de Inmunidad

Varios países han planteado la introducción de pasaportes de inmunidad que permitan a quienes ya hayan pasado la enfermedad moverse con libertad. La elaboración de este tipo de documento presenta varios problemas. Uno de ellos es que no existe todavía evidencia suficiente de que una persona que se haya recuperado de la COVID-19 y tenga anticuerpos sea inmune a una segunda infección y si lo fuera, no se sabe con precisión ni por cuánto tiempo. Otro de los problemas es que los individuos asintomáticos parece que tienen una respuesta inmune menos potente frente a SARS-CoV-2 y niveles de anticuerpos bajos (258), aunque sean capaces de transmitir el virus. Por último, los ensayos clínicos realizados hasta el momento en las vacunas aprobadas y en estudio no definen si la inmunidad generada es estéril, es decir, las vacunas protegen frente a la gravedad de la infección, pero no está claro si esas personas vacunadas son capaces de transmitir el virus si se infectaran (259).

Por ejemplo, los ensayos diagnósticos actuales no detectan de forma rutinaria los niveles de inmunidad entrenada. Una de las formas de medir la respuesta generada frente a un virus es por medio de la detección de anticuerpos en la sangre. Existen numerosos estudios analizando la respuesta inmune al SARS-CoV-2 donde se ha detectado que muchos de los individuos que han superado la enfermedad tienen niveles muy bajos de anticuerpos en la sangre, sugiriendo que la inmunidad celular posiblemente juegue un papel fundamental en la recuperación de la enfermedad. También se añade el problema de que los test para medir anticuerpos presentan por ahora varios niveles de sensibilidad, lo que implica que la prueba requiere que la persona tenga una alta concentración de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 para que se pueda medir de manera efectiva. Esto causa falsos negativos en personas que tienen pocos anticuerpos, lo que lleva a que los individuos potencialmente inmunes sean etiquetados incorrectamente como no inmunes. Esto implicaría que muchos pacientes darían un resultado negativo a la presencia de anticuerpos a pesar de haber superado con éxito la enfermedad. El uso de test frente a varias proteínas virales mejora la eficacia de los test de seropositividad. Sin embargo, deberíamos diferenciar entre la prueba serológica medida por ELISA y los test de diagnóstico rápido medidas por tiras diagnósticas. Los segundos por el hecho de utilizar la sangre del paciente sin diluir, directamente, tienen más problemas de posibles inespecificidades en el diagnóstico y que den falsos positivos.

Por otro lado, aunque muchas de las pruebas disponibles para medir anticuerpos tienen una elevada precisión, existen estudios preliminares que sugieren que una gran cantidad de ellas no son fiables y presentan una baja especificidad, detectando anticuerpos distintos a los específicos del SARS-CoV-2 y causando falsos positivos, por lo que en general la eficacia del ensayo es menor. De cara a un pasaporte de inmunidad, esto llevaría a certificar que un individuo es inmune cuando no lo es. Además, los test comerciales de anticuerpos que actualmente existen detectan una parte de la respuesta inmunitaria, los niveles de anticuerpos totales frente a proteínas del virus, pero no detectan ni los anticuerpos que bloquean el virus ni por supuesto, la respuesta celular. Varios estudios han demostrado que existen poblaciones de células T específicas que reconocen fragmentos de varias proteínas de virus SARS-CoV-2, incluida la proteína S de la espícula. Además, muestran resultados en los que las células del sistema inmune en un 20-50% individuos que no han tenido

258 / Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

259 / Sharma, O., Sultan A-A., Ding, H. & Triggler, C.R. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front. Immunol.*, 14 October 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>

contacto previo con SARS-CoV-2 tienen cierta reactividad frente este nuevo virus (260,261,262,263). Actualmente, varios laboratorios y compañías han desarrollado ensayos para detectar las células T específicas en los pacientes, aunque no son rápidos y requieren de personal y equipamientos muy específicos. Teniendo en cuenta que esta información será muy relevante, todavía estamos lejos de hacer este tipo de ensayos de forma generalizada a la población y por tanto de saber su inmunidad celular frente a SARS-CoV-2.

La cuestión del papel que juega la inmunidad previa frente a SARS-CoV-2 es un tema a debate y para el que todavía no tenemos suficientes datos (264), pero que podría explicar la existencia de personas asintomáticas.

Desde un punto de vista práctico, el volumen y complejidad de las pruebas necesarias para un programa nacional de certificación de inmunidad, incluso si se restringe únicamente al personal sanitario, es actualmente inviable (265). En estos momentos, estamos midiendo los niveles de anticuerpos de las personas infectadas o vacunadas, pero esta imagen nos da una fotografía incompleta de la inmunidad que se genera después de la infección o vacunación, al menos nos falta medir los niveles de inmunidad entrenada y de inmunidad celular. Por otro lado, y dada la escasez de pruebas de anticuerpos, muchos podrían no tener acceso a las mismas. La experiencia hasta ahora sugiere que la gente con más recursos tendría una probabilidad mayor de obtener una prueba que los más pobres y vulnerables. Etiquetar a las personas en base a su inmunidad de anticuerpos frente a SARS-COV-2 podría crear una segregación con datos incompletos de inmunidad y que podría ser particularmente preocupante en ausencia de una vacuna gratuita y disponible universalmente. La generación de test nacionales como el recientemente desarrollado por el CNB-CSIC y que se produce en España podría ayudar a paliar este déficit, aunque se requieren más tests para detectar la respuesta innata y/o la respuesta celular.

La posición de la OMS (266) ante los pasaportes de inmunidad es que no hay suficiente evidencia sobre la efectividad de la inmunidad mediada por anticuerpos para garantizar la validez de un “pasaporte de inmunidad” o “certificado de libre de riesgos”. Las personas que asumen que son inmunes a una segunda infección porque han recibido un resultado positivo en la prueba podrían ignorar los consejos de salud pública, por lo que el uso de este tipo de certificados podría aumentar los riesgos de transmisión.

260 / Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7), 1489–1501 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>

261 / Weiskopf, D., Schmitz, K. S., Raadsen, M. P. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Science immunology*. 2020;5(48), eabd2071. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd2071>

262 / Braun, J., Loyal, L., Frentsch, M. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>

263 / Le Bert, N., Tan, A.T., Kunasegaran, K. et al. Different pattern of pre-existing SARS-COV-2 specific T cell immunity in SARS-recovered and uninfected individuals. *bioRxiv* 2020.05.26.115832; <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.115832>

264 / Sette, A., Crotty, S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):457–458. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0389-z>

265 / Natalie, K. and Baylis, F. Ten reasons why immunity passports are a bad idea *Nature*. 2020;581, 379–381. doi: 10.1038/d41586-020-01451-0 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01451-0>

266 / “Immunity Passports” in the context of COVID-19. World Health Organization. Scientific Brief. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>

2.8. Proyectos en la temática ENFERMEDAD que se desarrollan en el CSIC

ESTUDIOS SOBRE RESPUESTA INMUNE

PROYECTOS

IP/CENTRO

Margarita del Val (CBM)

Caracterización de la respuesta inmunológica al virus SARS-CoV-2 para el control de la fase epidémica [1]

IMPACTO

El proyecto pretende estimar la fracción de la población que está inmunizada frente al coronavirus, y su seguimiento. Se ha avanzado en establecer los sistemas experimentales para analizar la respuesta inmune humoral y celular. Como segundo gran objetivo se trabaja también para conocer la capacidad que tiene el virus SARS-CoV2 para producir la enfermedad COVID-19 en la población y las patologías que tiene asociadas. Y, en función de esto, guiar terapias para su tratamiento y el desarrollo de vacunas.

IP/CENTRO

M^a Cristina Hernández López de Munain (IPBLN)

Evaluación de la respuesta y repertorio TCR de células CD8+ memoria frente a péptidos inmunogénicos de SARS-CoV-2 [1]

Diseño de vacunas efectivas para prevenir la infección en la población general incluyendo a las personas más vulnerables mediante la identificación y validación de péptidos de SARS-CoV-2 en personas mayores que han superado de forma exitosa la infección. Se pretende conocer la dinámica de las células CD8+ frente al virus en el contexto de la población más vulnerable.

IP/CENTRO

Isabel Mérida (CNB)

Inmunidad celular frente al SARS-CoV-2 [4]

Identificación de marcadores de severidad de la infección por evasión de la respuesta inmune, para estratificación de los pacientes anticipándose al desarrollo de la enfermedad e identificación de poblaciones de riesgo. Plataformas celulares para screening de inhibidores farmacológicos y anticuerpos de la entrada del virus.

ESTUDIOS SOBRE LA EVOLUCIÓN Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

PROYECTOS

IP/CENTRO

**Ugo Bastolla Bufalini (CBM);
Manuel Fresno Escudero (Co-IP)**

ACE2 como biomarcador con utilidad para identificación de población de alto riesgo para infección por SARS-2 COV y pronóstica de evolución en COVID-19. [1]

IP/CENTRO

Anna Planas (IIBB)

Variabilidad en genes de respuesta inmune y predicción de infección grave por SARS-CoV-2 (estudio INMUNGEN-CoV2) [1]

IMPACTO

Estudio de los niveles de la proteína ACE2 en pacientes de COVID-19 para pronosticar la gravedad. Se determinan los niveles de ACE2 como valor pronóstico de evaluación clínica, mediante el estudio de varios grupos de pacientes de Covid-19 con diferentes evoluciones clínicas y evalúan si el valor de ACE2 permite discriminar entre los diferentes grupos. Se ha comprobado el papel de la proteína ACE2 en la propagación de la inflamación y, por otro lado, que los niveles de ACE2 correlacionan con el tipo de síntoma (cutáneo vs. respiratorio).

El proyecto Inmugen, tiene como objetivo averiguar por qué algunos pacientes infectados con coronavirus apenas sufren afectación clínica mientras que otros desarrollan formas muy graves de la enfermedad covid-19. El proyecto analiza genes de inmunidad innata (el sistema de defensas con el que nacemos) para explicar el mayor riesgo de cada persona a desarrollar formas graves de la enfermedad covid-19, lo que podría contribuir a encontrar dianas terapéuticas para prevenir o tratar los casos graves de covid-19. La participación en un estudio internacional dirigido desde el consorcio Human Genetic Effort ha descubierto la existencia de causas genéticas e inmunológicas que agravan la covid-19. Más del 10 % de los pacientes que desarrollan covid-19 grave, algunos de ellos jóvenes y sanos, tienen anticuerpos erróneos —o autoanticuerpos— que atacan al propio sistema inmunitario; al menos otro 3,5% son portadores de mutaciones genéticas que afectan a su respuesta inmunitaria.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Fernando Corrales (CNB)

Investigación de la interacción del SARS-CoV-2 y el huésped a nivel proteómico [1]

IMPACTO

Cuando el coronavirus SARS-CoV-2 entra en contacto con las células para infectarlas, se pone en marcha la interacción entre un amplio conjunto de proteínas. Cada proteína tiene una forma o estructura propia que le permite encajar con otras para desarrollar funciones diversas. En esta interacción pone el foco el estudio. El proyecto busca determinar cómo es esta interacción a nivel molecular, lo que permitirá identificar posibles puntos débiles que podrían convertirse en dianas terapéuticas para futuros tratamientos. Desarrolla, también, la red nacional de proteómica Proteored para analizar con técnicas complementarias la respuesta celular a la infección por SARS-CoV-2. El estudio del proteoma permite profundizar en la respuesta inmunológica de los pacientes afectados para identificar las regiones más relevantes del virus, y los perfiles de anticuerpos que permitan elaborar estrategias de vacunación más precisas, estratificar a los pacientes de acuerdo a sus características y, por último, identificar a los individuos protegidos contra la enfermedad.

IP/CENTRO

Yolanda Sanz (IATA)

Influencia del microbioma intestinal en la infección COVID-19 y la efectividad de la inmunoterapia en pacientes con cáncer –BICOIN- [1]

Este estudio pretende determinar si las características del microbioma intestinal del individuo están relacionadas con la tasa de infección por covid-19 y la gravedad de la enfermedad derivadas de la tormenta de citoquinas. Este proyecto servirá, además, para identificar los mecanismos inmunitarios por los que el microbioma puede conferir protección o susceptibilidad a la infección por covid-19 e influir en la respuesta inmunitaria; por ejemplo, en la generación de anticuerpos protectores frente al virus y en la respuesta a las inmunoterapias en pacientes oncológicos, procesos que también podrían proteger frente a la Covid-19.

IP/CENTRO

Elena Gómez (IPBLN)

El COVID-19 y la malaria: co-infección SARS-CoV-2 y Plasmodium in vitro e in vivo [1]

Estudian un escenario de co-infección entre el SARS-CoV-2 y la malaria, especialmente en población de alto riesgo en países africanos. La co-infección no está estudiada a pesar de las similitudes en las vías de entrada de ambos patógenos y su co-ocurrencia espacio-tiempo. Los resultados aportarán nuevos datos acerca de las vías de entrada y de infección del virus e interacciones con otros patógenos, así como sobre el mecanismo de acción y efectividad de medicamentos anti-palúdicos.

PROYECTOS

IP/CENTRO

**Angel L. Corbí y Miguel A. Vega
(CIB)**

Identification of MAFB/MAF-dependent soluble factors from macrophages as novel prognostic biomarkers for severity and progression of COVID-19 [1, 10]

IP/CENTRO

Susana Delgado (IPLA)

Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos con afectación digestiva: estudio del microbioma e inflamación intestinal [1]

IMPACTO

El proyecto se centra en identificar con precisión biomarcadores pronósticos para gravedad y progresión de COVID-19. La identificación de biomarcadores pronósticos para la gravedad y progresión de COVID-19 es crucial para predecir los riesgos de muerte en pacientes (hiperinflamación y fibrosis exacerbada) y, por lo tanto, priorizar los recursos sanitarios y seleccionar tratamientos terapéuticos adecuados. Utilizando datos transcripcionales generados previamente, se han seleccionado factores de transcripción MAFB/factores solubles dependientes de MAF cuyos niveles séricos se determinarán en pacientes leves y severos para identificar biomarcadores pronósticos precisos para la gravedad y progresión de COVID-19.

Valoración de la evolución clínica y microbiológica en niños diagnosticados comparando las características entre los pacientes que requieren ingreso hospitalario por su gravedad.

El objetivo principal es ampliar el conocimiento del comportamiento del virus en niños y el grado de severidad de la enfermedad que pueda provocar la infección por el nuevo coronavirus en edad pediátrica, centrándose en el estudio del microbioma y la afectación digestiva en busca de biomarcadores que puedan ser de utilidad para mejorar el diagnóstico y la predicción de complicaciones en casos de mayor gravedad.

ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS VIRALES Y SU PAPEL DURANTE LA INFECCIÓN. MECANISMOS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS TERAPÉUTICOS O PREVENTIVOS

PROYECTOS

IP/CENTRO

José María Carazo, Carlos Óscar Sánchez-Sorzano, Roberto Melero (CNB)

**Estudios estructurales de la proteína S [4]
Y**

Nodo de información sobre estructura-función del SARS-CoV-2 [4]

IMPACTO

El virus utiliza una de sus proteínas, la denominada spike o espícula, para encajar como una llave en el receptor ACE2 de las células humanas. A través de esa conexión penetra en la célula e introduce su material genético, que aprovecha la maquinaria de la propia célula para realizar miles de copias y expandirse, primero por la célula y después a través del organismo. Los proyectos estudian con detalle este procedimiento de acceso, y además, se analiza la flexibilidad del complejo de la proteína S, la llave para la célula, que hace que el SARS-CoV-2 sea más infeccioso que otros coronavirus.

Se han definido por primera vez de forma cuantitativa los movimientos de la proteína spike y se ha propuesto la localización de algunas bisagras moleculares que permiten estos movimientos. Para analizar estos movimientos y la dinámica estructural de esta proteína, los investigadores han desarrollado nuevos métodos computacionales mediante el estudio de cientos de miles de imágenes de criomicroscopía electrónica. Mediante los nuevos desarrollos propuestos en análisis de imagen han podido comenzar a entender la flexibilidad de la espícula infectiva del virus, detectando algunas de las bisagras moleculares que facilitan su entrada en la célula.

IP/CENTRO

Jaime Martín Benito (CNB)

Criomicroscopía de proteínas virales [4]

Este estudio determina la estructura de la ribonucleoproteína (RNP) aislada y empaquetada dentro del virión en dos coronavirus diferentes: el virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV), un alphacoronavirus porcino, y el SARS-CoV-2, el betacoronavirus causante de la covid-19.

IP/CENTRO

José Ruiz Castón (CNB)

Pseudo-partículas virales (VLPs) quiméricas generadas [4]

Se trabaja en la caracterización estructural de cápsidas quiméricas obtenidas mediante la inserción de epítomos y dominios de las proteínas estructurales del SARS-CoV-2 en la cápsida icosaédrica del virus de pollos de la bursitis infecciosa (IBDV). Y se lleva a cabo la evaluación de las cápsidas quiméricas del SARS-CoV-2-IBDV para inducir una inmunidad protectora en un sistema murino.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Carmen San Martín (CNB)

**Microscopía electrónica y
proceso infeccioso [4]**

IMPACTO

El proyecto pretende estudiar el proceso infeccioso del SARS-CoV-2 utilizando técnicas clásicas de microscopía electrónica pero también otras más modernas como la criomicroscopía correlativa, sólo disponibles en España en el CNB-CSIC. Del conocimiento del proceso de formación de los virus en las células humanas se puede extraer conocimiento importante interferir en el proceso de infección.

IP/CENTRO

Mark van Raaij (CNB)

Cristalografía de proteínas virales [4]

Mediante la técnica de cristalografía pretende determinar a alta resolución la estructura de varios componentes de la partícula viral y de las proteínas humanas que interactúan con aquéllas, en un esfuerzo por entender el proceso de reconocimiento viral que puede ser aplicado en la búsqueda de fármacos que impidan tal interacción.

IP/CENTRO

**Douglas Vinson Laurents (IQFR);
Miguel Mompean (IQFR)**

**Características Estructurales y
Dinámicas de Proteínas Intrínsecamente
Desordenadas del Virus SARS-CoV-2 [2]**

Estudio de las proteínas menos conocidas del coronavirus: sus proteínas desordenadas. Un tipo de proteínas que —a diferencia de las proteínas habituales, que solo tienen una función— funcionan como un software, como un único elemento capaz de realizar diversas funciones. Para superar el reto metodológico que supone el estudio de proteínas desordenadas utilizan la espectroscopia de resonancia magnética nuclear la cual permite su caracterización. Forman parte del consorcio internacional COVID19-NMR, que estudia la estructura más profunda del nuevo coronavirus.

LA ENFERMEDAD EN PERSONAS MAYORES

PROYECTOS

IP/CENTRO

**Diego Ramiro (IEGD), en un consorcio
con investigadores del CBMSO y del
CIAL**

**Proyecto Branyas. Investigación
multidisciplinar sobre el impacto de la
Covid19 en personas mayores [1, 14]**

IMPACTO

En colaboración con la Farmacia de DALI, se identifican perfiles de riesgo de salud individuales frente a Covid-19 de personas mayores en residencias y centros asistenciales. Los datos del historial de enfermedades y medicación de una muestra de más de 3.000 personas mayores, se enriquecen en una sub-muestra de ellos con completos estudios socio-demográficos, biológicos, inmunológicos y de la microbiota intestinal de personas ya infectadas y de no expuestas del mismo colectivo, para establecer correlaciones que indiquen especial riesgo ante una futura infección de las personas no expuestas. Así, se desarrollan perfiles de riesgo predictivos que se pondrán a prueba y refinarán en futuros brotes y oleadas, incluida la respuesta a la vacunación.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse; [10] Fundación BBVA; [11] Junta de Andalucía; [12] Gobierno de Cantabria; [13] Agencia Valenciana de Innovación; [14] Empresas participantes



3. ACTUACIONES EN CONTENCIÓN Y DIAGNÓSTICO

El uso de mascarillas se ha instaurado como medida eficaz para controlar la propagación de enfermedades respiratorias. Sin embargo, la gran diversidad de tipos de mascarillas puede generar confusión en cuanto a la idoneidad de uso para diferentes situaciones. Existen mascarillas que son equipos de protección individual (EPIs), mascarillas quirúrgicas (que son productos sanitarios) y mascarillas higiénicas. Tanto los EPIs como las mascarillas quirúrgicas siguen unas normas de fabricación y control de calidad bien establecidas. Entre los ensayos realizados se determina la capacidad de filtración (para partículas de diferente naturaleza y tamaño según la norma de que se trate) y la respirabilidad (determinada por la resistencia al paso de aire a través del material de la mascarilla). Las mascarillas higiénicas se han venido comercializando sin ser sometidas a controles específicos. No obstante, en 2020 se han elaborado normas para estas mascarillas, tanto españolas como europeas. Dentro de este último grupo, se encuentran las mascarillas lavables (fabricadas con telas de distintos tipos).

Un grupo de la Universidad de Stanford y la compañía de filtros de aire 4C Air (1) estudiaron la capacidad de diversos materiales para filtrar pequeñas partículas, la transpirabilidad de cada material y cómo la electricidad estática cambia el rendimiento de filtración de un material.

Drewnick et al. (2) determinaron las eficiencias de filtración para diferentes tamaños de partícula (30nm - 10 μ m) y la respirabilidad para 44 muestras de materiales domésticos y varias mascarillas quirúrgicas. Se encontraron enormes diferencias de eficacia de filtración entre materiales y para diferentes tamaños de partículas, desde <10% hasta casi 100%. La mínima eficacia de filtración se determinó para partículas de diámetro entre 50 y 500 nm con valores significativamente mayores para partículas de diámetro igual a 30 nm y para partículas de diámetro superior a 2,5 μ m. Para muchos materiales, la atracción electrostática contribuye en gran medida a la eficacia de filtración para partículas de hasta 100 nm de diámetro.

Las mediciones en diferentes números de capas mostraron que la combinación de varios materiales se puede tratar como filtros separados y la eficacia de filtración se puede estimar fácilmente a partir de las características de las capas individuales, dejando obsoletas las laboriosas mediciones de combinaciones individuales. Además, muestran que, al combinar una cantidad adecuada de capas de varias telas, se pueden alcanzar eficiencias de filtración decentes para mascarillas caseras en rangos de tamaño de partículas grandes con una caída de presión aceptable en todo el material.

También remarcan que las aberturas y los espacios que se generan entre el borde de la máscara y los contornos faciales pueden degradar considerablemente el rendimiento de las mismas debido a las fugas. Espacios de un área de fuga de 1 a 2% pueden suponer un descenso de la eficacia en un 50-66%, especialmente para partículas de menos de 5 μ m de diámetro, lo que indica la importancia del diseño en el "ajuste" de las mascarillas. El uso de mascarillas en la práctica de deporte también ha sido estudiado, ya que hacer ejercicio de forma rutinaria en un entorno seguro es una estrategia importante para una vida sana. Dado que los espacios públicos cerrados pueden ser una fuente de transmisión viral, la utilización de mascarilla puede convertirse en una parte integral de la actividad física.

1 / Zhao, M., Liao, L., Xiao . et al. Household Materials Selection For Homemade Cloth Face Coverings And Their Filtration Efficiency Enhancement With Triboelectric Charging. *Nano Lett.* 2020;20,7,5544–5552. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c02211>

2 / Drewnick, F., Pikmann J., Fachinger F., Moormann,L., Sprang, F. & Borrmann; S. (2020): Aerosol filtration efficiency of household materials for homemade face masks: Influence of material properties, particle size, particle electrical charge, face velocity and leaks, *Aerosol Science and Technology*, DOI: 10.1080/02786826.2020.1817846

Un trabajo de investigadores de diversas instituciones Israelitas tuvo como objetivo evaluar los efectos fisiológicos del uso de mascarillas quirúrgicas y respiradores N95 durante un entrenamiento extenuante a corto plazo (3). La conclusión que encuentran los autores es que, en sujetos sanos, la actividad física aeróbica moderada-extenuante a corto plazo con una mascarilla es factible, segura y se asocia solo con cambios menores en los parámetros fisiológicos, particularmente un leve aumento en EtCO₂ (concentración de CO₂ en el aire exhalado). Sin embargo, los sujetos que padecen enfermedades pulmonares deben someterse a una evaluación cuidadosa antes de realizar una actividad física con cualquier mascarilla.

Por otro lado, la necesidad del desarrollo de materiales biodegradables para la fabricación de mascarillas de un solo uso se ha puesto de manifiesto en la actual pandemia por lo que algunos grupos del CSIC han trabajado en este tipo de proyectos para la utilización de membranas en filtros biodegradables para mascarillas y respiradores (4) con el objetivo de mejorar la calidad profiláctica de las mascarillas, de manera que protejan contra el virus de una manera tanto pasiva, impidiendo la entrada del virus, como activa, con la incorporación de viricidas en los filtros.

Debe destacarse que en esta temática el CSIC ya ha desarrollado una actividad muy relevante, tanto en el diseño de nuevas mascarillas biodegradables basadas en nanofibras, como en el análisis de la presencia del virus en medios públicos de transporte, o en hospitales. El equipo de investigación del IATA-CSIC que dirige Jose María Lagarón, en colaboración con una empresa de base tecnológica del CSIC surgida del mismo instituto, ya está fabricando material biodegradable para mascarillas FFP2 y FFP3, con el fin de evitar que los residuos generados por el uso masivo de materiales de protección por parte de la población se conviertan en un problema medioambiental. En la actualidad, hay cinco tipos de mascarilla en producción o comercializadas: dos EPIS con filtración nominal tipo FFP2 (CE COVID-19, certificadas APPLUS+ según la norma EN149), una higiénica para niños de 6 a 9 años, y dos quirúrgicas para adultos, una de ellas con viricida (certificadas tipo IIR en AITEX). Las mascarillas están hechas a partir de un filtro de nanofibras desarrollado en el laboratorio del CSIC. Son más finas que las convencionales y tienen una eficiencia de filtración frente a aerosoles finos superior al 97%. La filtración mecánica con nanofibras está reportada como más eficiente para parar aerosoles pequeños, ya que tienen un tamaño de poro más pequeño. El diámetro de fibra es en este caso 30 veces más fino que el de la fibra tradicional. En los ensayos realizados, se ha comprobado que evacuan mejor el calor y el CO₂ de la respiración que una mascarilla FFP2 convencional. Adicionalmente y como continuación del proyecto de producción de EPIs, están produciendo nuevos modelos de mascarillas biodegradables y con propiedades antimicrobianas. El caso de las mascarillas anticovid es un ejemplo del esfuerzo que han hecho los investigadores del CSIC para reorientar sus líneas de trabajo en busca de soluciones innovadoras que puedan hacer frente a la pandemia.

En esta sección se repasan diversos aspectos relacionados con la contención de la pandemia y el diagnóstico de pacientes, que suponen iniciativas científicas que complementan de manera fundamental la utilización de la mascarilla como el elemento más simple para su contención y que han supuesto un desarrollo científico-tecnológico sin precedentes para la superación de una pandemia. En particular, los nuevos métodos de diagnóstico que se presentan en esta sección están siendo fundamentales para el control y la superación de la crisis debida a la COVID-19.

3 / Epstein D, Korytny A, Isenberg Y, et al. Return to training in the covid-19 era: the physiological effects of face masks during exercise, *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2020;00:1–6. <https://doi.org/10.1111/sms.13832>

4 / Un proyecto del IATA desarrolla filtros antivirales biodegradables para fabricar mascarillas de protección. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos IATA-CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.iata.csic.es/es/noticias/un-proyecto-del-iata-desarrolla-filtros-antivirales-biodegradables-para-fabricar>

3.1. Conociendo cómo se transmite el virus y los protocolos de desinfección

3.1.1. Transmisión en el aire de espacios interiores: implicaciones en las características del aire acondicionado.

Autores: M^a Cruz Minguillón y Carlos Prieto

El SARS-CoV-2 es un virus nuevo del que aún se sabe poco, y muchas de las evidencias van cambiando a medida que avanza el conocimiento científico. Al respirar, hablar, gritar, toser o estornudar, las personas generan partículas de diversos tamaños (desde cientos de nanómetros hasta cientos de micrómetros), que en caso de que la persona esté infectada, estas partículas pueden contener el virus. Estas partículas, dependiendo de su tamaño y del área de conocimiento reciben varios nombres, tales como gotas, gotículas, microgotas, micropartículas, o aerosoles. Dependiendo de su tamaño, estas partículas tienen trayectorias de caída diferentes. Las partículas superiores a 100 µm caen al suelo a uno o dos metros. Las partículas inferiores a 100 µm se mantienen suspendidas en el aire entre minutos y horas y pueden desplazarse distancias mayores de hasta más de ocho metros. Estas partículas se pueden acumular en ambientes interiores alcanzando concentraciones relativamente elevadas. Este problema es especialmente grave en ambientes interiores con ventilación inadecuada combinada con altos niveles de ocupación y períodos de permanencia de las personas/exposición prolongados. Además, se ha demostrado que el virus presente en aerosoles generados experimentalmente puede permanecer activo en el aire más de 3 horas, y que el virus expulsado por aerosoles por personas infectadas está presente en el aire en forma infecciosa (5).

La exposición humana a estas partículas y su inhalación son la principal vía de transmisión de SARS-CoV-2. Esto explica algunos de los casos reportados, denominados eventos de superpropagación, en los que ha habido un número elevado de personas infectadas a partir de un solo caso índice, debido a las condiciones de la situación que favorecen la acumulación de partículas en el aire. En el "Informe sobre filtros de aire en diferentes sectores industriales y posibilidad de eliminación del virus SARS-CoV-2" realizado por CSIC (6), aunque destinado principalmente a sectores del transporte, se citan numerosos ejemplos en los que se han reportado casos de contagios en ambientes interiores que incluyen restaurantes, escuelas, gimnasios, centros de trabajo o transportes públicos. En ambientes interiores las posibilidades de infección son 20 veces superiores al exterior, según un estudio reciente en Japón (7). Se ha determinado que el 10-20% de los casos generan el 80% de las infecciones (8). Por todo ello se requieren medidas preventivas para mitigar la transmisión aérea. Así, una ventilación apropiada puede dispersar el aire cargado en estas partículas y disminuir el potencial de infección.

5 / Lednicky J.A., et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.025>

6 / Querol, X., Minguillón, M. C., Moreno, T. et al. Informe sobre filtros de aire en diferentes sectores industriales y posibilidad de eliminación del virus SARS-CoV-2. Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/210764>

7 / Nishiura, H., Oshitani, H., Kobayashi, T. et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020.02.28.20029272. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>

8 / Sun et al., Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* 2021, 371, 6526, eabe2424. DOI: 10.1126/science.abe2424

En lo que respecta a la influencia del aire acondicionado, los expertos coinciden en algo: la clave está en la renovación del aire. Se trata de algo muy intuitivo: un sistema de ventilación que recircula el aire favorece la acumulación de partículas, mientras que un sistema de ventilación que renueva el aire tomando aire del exterior (libre de virus) y expulsando aire del interior (potencialmente cargado de virus) es más seguro y reduce el riesgo de transmisión. En el caso de que haya recirculación, otro aspecto a tener en cuenta es la eficacia de filtración del material o filtro colocado en el conducto de recirculación, que podrá retener un % de las partículas potencialmente portadoras de virus.

En general, los típicos sistemas de ventilación y climatización que se usan como calefacción en invierno y refrigeración en verano (HVAC por sus siglas en inglés), han de ser revisados y reconfigurados específicamente para la situación actual cuando sea posible para incrementar el porcentaje de aire tomado del exterior, con el fin de conseguir una renovación de aire suficiente para reducir el riesgo de contagio. La American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers publicó en abril un documento de posicionamiento sobre aerosoles infecciosos en el que se reporta que el impacto del sistema de HVAC dependerá de la ubicación y fuerza de la fuente, de la distribución del aerosol liberado, del tamaño de las gotículas, de la distribución del aire, de la temperatura, de la humedad relativa y de la filtración". Una de las recomendaciones es que el aire se renueve con un caudal de 14 litros por segundo y persona. La Asociación Técnica Española de Climatización y Refrigeración también ha publicado un documento de recomendaciones en lo que respecta al uso adecuado del aire acondicionado. Antes de la reapertura de un local se recomienda, por ejemplo, una revisión general de la instalación de climatización y ventilación en la que se realicen operaciones de limpieza y desinfección de rejillas, difusores, filtros y baterías, así como los cambios en el funcionamiento que sean necesarios para reducir al máximo las posibilidades de contagio. Un punto importante a tener en cuenta es la calidad de los filtros de aire en las instalaciones de aire acondicionado. La clasificación de los filtros se puede encontrar en diferentes fuentes o guías (9). Los filtros HEPA (del inglés High Efficiency Particulate Air) tienen eficacias de filtración muy elevadas, por encima del 99% para todo el rango de tamaño de partículas y por tanto son eficaces en la eliminación del virus del aire. Sin embargo, la elevada pérdida de presión que generan hace que no se puedan instalar en cualquier sistema, pues en muchos de ellos el ventilador no puede vencer esa pérdida de presión. No obstante, existen aparatos diseñados para el uso de filtros HEPA y que por tanto sí se pueden utilizar.

En consecuencia, se establecen las siguientes recomendaciones para reducir la transmisión de SARS-CoV-2 por vía aérea en ambientes interiores (extraídas de varios documentos, incluido el "Informe sobre filtros de aire en diferentes sectores industriales y posibilidad de eliminación del virus SARS-CoV-2" realizado por CSIC (6):

- a. Ventilación suficiente y efectiva (incrementando renovación de aire frente a recirculación) particularmente en espacios compartidos, tales como edificios públicos, entornos de trabajo, escuelas, hospitales y residencias. Las indicaciones pueden encontrarse en la guía para ventilación publicada por CSIC (10),
- b. Cuando la ventilación no sea posible o no sea suficiente, se puede recurrir a la eliminación de las partículas del aire mediante sistemas de limpieza de aire, siendo el más adecuado la filtración. En casos especiales se puede utilizar luz ultravioleta.
- c. Comprobar la ventilación en los espacios compartidos mediante la medida de la concentración de CO² (10).

9 / Ventifiter. Guía Comparativa de Normas para la Clasificación de los Filtros de Aire. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.venfilter.es/normativa/guia-comparativa-de-normas-para-la-clasificacion-de-los-filtros-de-aire>

10 / Minguillón, M.C.; Querol, X.; Felisi, J.M.; Garrido, T., 2020. Guía para ventilación en aulas. Informes CSIC, octubre 2020. <http://dx.doi.org/10.20350/digitalCSIC/12677>. <http://hdl.handle.net/10261/221538>

- d. Aumentar al máximo la distancia interpersonal y evitar el hacinamiento.
- e. Obligatoriedad de mascarillas eficaces en espacios compartidos. En el informe al respecto (11), se detalla el grado de protección de diferentes tipos de mascarillas.
- f. Consideraciones especiales para el transporte público:
- Uso obligatorio de mascarillas de manera obligatoria y disponibilidad de desinfectantes de manos en estaciones y vehículos.
 - Distancias mínimas entre pasajeros garantizada aumentando frecuencias de paso de los vehículos.
 - Incremento de la tasa de ventilación (caudal de aire exterior vs. caudal de aire recirculado) y equipamiento del sistema de aire acondicionado con filtros optimizados.
 - Desinfección y limpieza de los vehículos.
 - Promoción del transporte activo (caminar, bicicleta, etc.).
- g. Establecer Protocolos de Ensayos Experimentales en todos los sectores para comprobar:
- Tasas de renovación de aire, mediante la medida de concentración de CO² en todos los casos.
 - Estado y funcionamiento de los sistemas de filtrado de aire, teniendo en cuenta la eficacia para partículas de distintos diámetros aerodinámicos, cuando los haya.
 - Estado y funcionamiento de los sistemas de patógenos, cuando los haya.
 - Medidas de seguimiento de la calidad del aire en el interior de los diferentes espacios.
- h. Recomendación y precaución: hay métodos utilizados comercialmente para higienizar el aire que no siempre cuentan con la garantía adecuada desde el punto de vista de la salud de las personas.

Otras medidas como la higiene de manos se ha de seguir aplicando como prevención para otras vías de contagio.

Por razones ajenas al riesgo de contagio, se puede dar prioridad al uso de mascarillas biodegradables o reutilizables siempre que estas cumplan con los requisitos de protección adecuados.

11 / Minguillon, M.C., Querol, X., Alastuey, A. Et al. Emisión y exposición a SARS-CoV-2 y opciones de filtración. Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/210383>

En cuanto a características específicas para diferentes medios de transporte, el informe sobre filtros del CSIC recoge cierta información:

- En el **sector aeronáutico** los caudales de ventilación son adecuados y están combinados con sistemas de filtración de aire mediante filtros HEPA.
- En los **sectores ferroviario y de transporte de pasajeros por carretera**, los filtros utilizados hasta antes de la pandemia eran de calidad intermedia y los caudales de renovación de aire varían entre unos medios u otros.
- En el sector del **automóvil** los filtros utilizados también son de calidad intermedia, eficaces para retención de partículas de mayor tamaño como polen, polvo, etc. En todos los casos, la sugerencia principal es el incremento de la renovación de aire, bien sea mediante el sistema de ventilación mecánica, aumentando caudal de aire exterior y reduciendo caudal de aire recirculado y/o abriendo parcialmente las ventanillas. Para automóviles particulares desactivar el modo recirculación de aire.
- En el sector del **aire acondicionado** para grandes superficies, restaurantes, etc., los filtros están más enfocados a la eliminación de olores utilizando filtros de carbón activo. También tienen filtros que retienen partículas, pero por lo general no son filtros HEPA. Se recomienda mejorar los sistemas de ventilación y filtración hasta alcanzar suficiente renovación de aire adecuada para la actual situación. Por este motivo, es conveniente plantear nuevas soluciones de: filtrado, desactivación o estrategias combinadas.

Como hemos visto, la transmisión del SARS-CoV-2 a través de aerosoles puede agravarse en espacios cerrados en los que se permanezca más de 15 minutos, aún con mascarilla y guardando silencio, como sucede, por ejemplo, en los hospitales. Un proyecto del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), desarrolla un mecanismo para detectar el virus en el aire de los hospitales, en colaboración con los hospitales de La Paz y Severo Ochoa de Madrid. La idea es averiguar cuánto virus hay en el aire y poder determinar en tiempo real si es peligroso. La técnica se basa en analizar la carga viral de los aerosoles presentes en entornos cerrados mediante un método que se podría describir como realizar una PCR al aire y que muestra los resultados en 48 horas. Hasta el momento, se ha detectado la presencia del virus en urgencias, donde es normal hallarlo, y en las UCI detectamos una cantidad muy pequeña, lo que indica que las medidas de precaución son buenas y que los hospitales son entornos limpios. Este mecanismo, que podría estar listo a lo largo de 2021, se aplicaría también a otros espacios cerrados, como bares, restaurantes o el transporte público.

Investigadores del Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC) y técnicos de la Asociación Mesura han elaborado una Guía sobre cómo debe ser la ventilación en las aulas (<https://digital.csic.es/handle/10261/221538>) para reducir el riesgo de contagio. Este documento establece las recomendaciones para que la ventilación y la limpieza del aire sean eficaces en función del volumen de la sala, de la actividad que se realice y del número y edad de los ocupantes. El documento aconseja reducir la exposición a las partículas en suspensión, susceptibles de contener el virus, mediante medidas como el uso de mascarilla bien ajustada, aumento de distancia interpersonal, reducción del tiempo de exposición y una ventilación adecuada.

Guía para reducir el contagio de COVID-19 por vía aérea en interiores

En **espacios interiores**, las partículas en suspensión o **aerosoles**, susceptibles de contener **virus**, se pueden **acumular**, y la exposición a este aire puede resultar en **infecciones**.

Además de las medidas básicas de seguridad, la **disminución del riesgo** se consigue **reduciendo la emisión** de partículas y **la exposición** a las mismas.

¿Cómo reducimos la emisión?



Limitando el número de personas



Manteniendo el volumen del habla bajo



Realizando actividad física relajada



Utilizando mascarilla adecuada para protección y bien ajustada

¿Cómo reducimos la exposición?



Utilizando mascarilla adecuada para protección y bien ajustada



Reduciendo el tiempo de exposición



Aumentando la distancia interpersonal



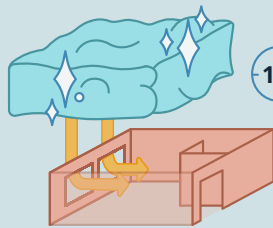
Ventilando o purificando el aire

La ventilación: nuestra principal aliada en espacios interiores

Ventilar es **renovar el aire**, es decir, **sustituir** el aire interior potencialmente contaminado **con aire exterior**, libre de virus. Podemos **medir** esta renovación de dos formas:

► Según la frecuencia de renovación del aire

Renovación del aire por hora o Air Changes per Hour (ACH)



1 h

► **1 ACH** indica que en una hora entra en la sala un volumen de aire exterior igual al volumen de la sala.

► Con **3 ACH** conseguimos que se reemplace el **95%** del aire interior en una hora.

► Se recomiendan **5-6 ACH** para ocupaciones de una persona por cada 4-5 m².

La ventilación necesaria para reducir el riesgo de contagio depende de varios factores: el **volumen** de la sala, el **número** y la **edad** de los **ocupantes**, la **actividad** realizada, la **incidencia** de casos en la región y el **riesgo** que se quiera asumir, puesto que el riesgo 0 no existe.

► Según la cantidad de aire por persona y segundo

Litros de aire por persona y segundo que entran del exterior



14 L / (persona · s)

► Se considera que **14 litros por persona y segundo** es un valor adecuado para **reducir el riesgo** de contagio.

Cuanto **mejor** sea la **ventilación**, **menor** será el **riesgo de contagio**

Purificar el aire: también mantiene al virus a raya

Purificar el aire consiste en **eliminar** las **partículas en suspensión**, susceptibles de contener **virus**. El método más sencillo y eficaz es la **filtración**: hacer pasar el aire contaminado a través de un filtro de alto rendimiento, generalmente un filtro **HEPA** (HEPA H13 o superior).

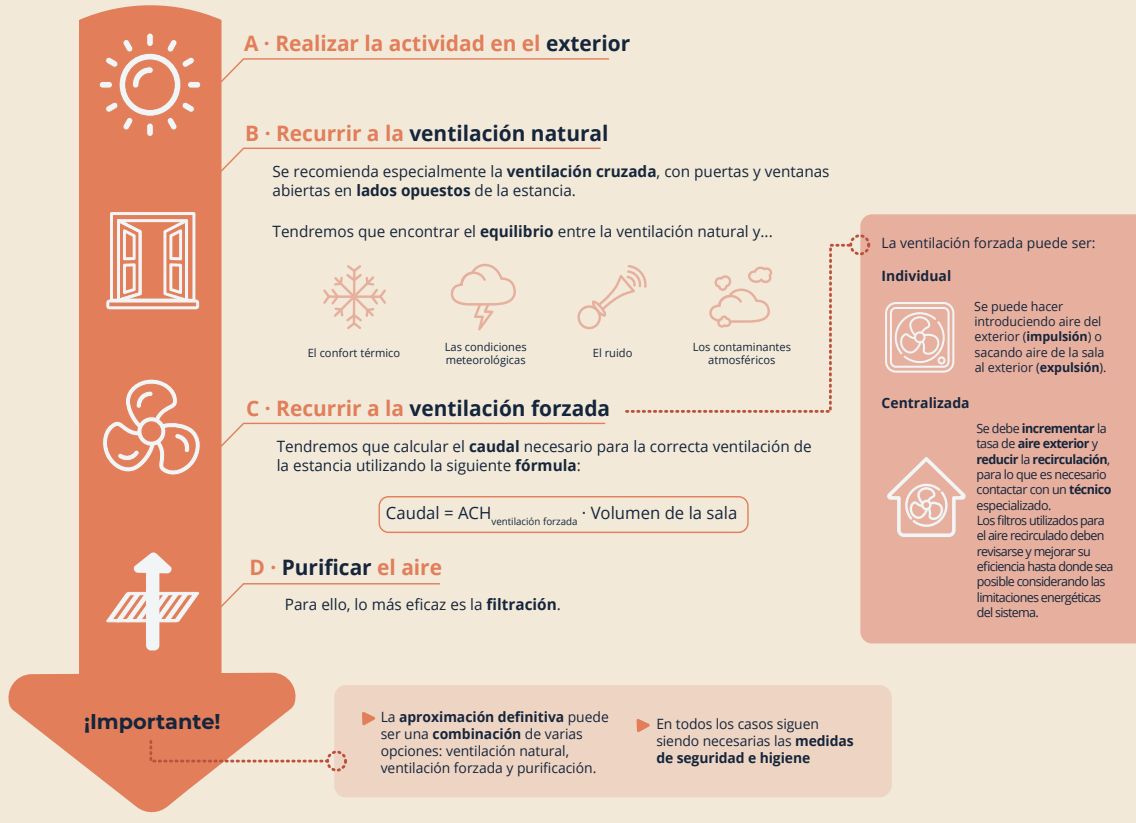
De manera simplificada, se puede utilizar un **ventilador** junto con un filtro **MERV13**.



Infografía 3.1. Guía para reducir el contagio de COVID-19 por vía aérea en interiores. Elaboración propia

La guía aconseja una ventilación natural cruzada, es decir, con ventanas y puertas en lados opuestos, que puede ser complementada con equipos extractores. El objetivo es que la renovación de aire sea entre cinco y seis veces por hora. Esto significa un caudal de aire exterior (o filtrado) constante e igual a 5 veces el volumen del aula. Este caudal está recomendado para ocupaciones medias, de 25 estudiantes por aulas de 100 m². Otras ocupaciones pueden requerir renovaciones superiores. En aquellos casos en los que la ventilación natural no es posible y el flujo de aire depende de sistemas centralizados, es decir, comunes para todo el edificio, se debe incrementar la tasa de aire exterior y se debe reducir la recirculación hasta alcanzar la renovación de aire objetivo. Finalmente, si la ventilación no es posible o no es suficiente, el documento recomienda el uso de limpiadores de aire equipados con filtros de alta eficiencia HEPA, que eliminan partículas de cualquier tamaño. Estas medidas reducen el riesgo, pero no lo eliminan completamente.

¿Cómo debemos proceder para reducir el riesgo de contagio?

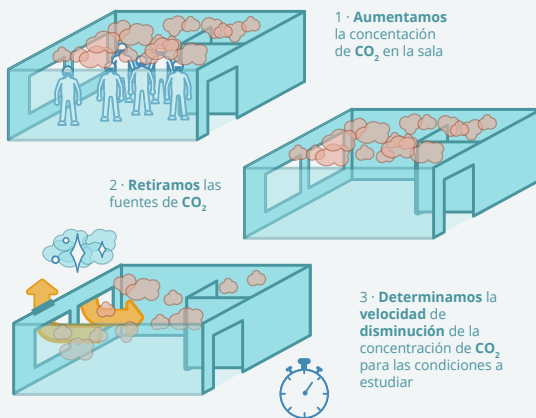


¿Cómo podemos comprobar que lo estamos haciendo bien?

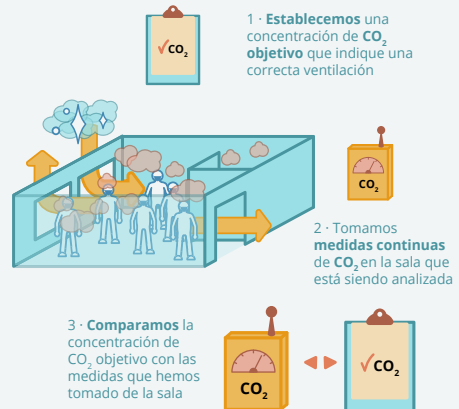
Para saber si la aproximación que hemos escogido funciona, podemos determinar la **concentración de CO₂** en el interior como **medida indirecta** de la ventilación.

Se proponen dos métodos diferentes (para una descripción más completa de los mismos, consultar la **Guía para ventilación en aulas**):

► Método 1: Determinación de la tasa de renovación del aire

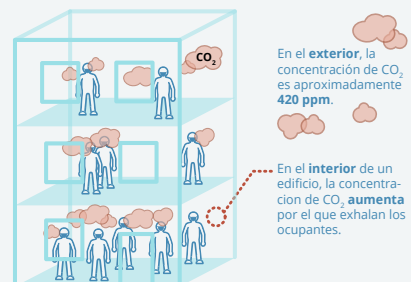


► Método 2: Medición continua de la concentración de CO₂



Algunos factores a tener en cuenta...

- No todas las áreas de la habitación pueden considerarse en las **mismas condiciones** de ventilación.
- Las concentraciones de **virus** en el aire **decrecerán más rápido** que las de CO₂, porque el virus se degrada con el tiempo.
- Los **valores de emisión** de CO₂ de una persona **varían** con muchos factores, como edad, sexo, peso y actividad física.
- Los **medidores de CO₂** han de estar **validados** y seguir siempre las instrucciones del fabricante antes de su uso.



En definitiva, en este tema como en tantos otros, se necesita la cooperación entre profesionales, tanto, de campos cercanos a la investigación básica, como de aquellos dedicados al desarrollo de nuevas tecnologías para la implementación de las modificaciones en los sistemas de aire acondicionado que consigan reducir el riesgo de contagio en los espacios comunes que demanda la sociedad.



Infografía 3.2. Guía para ventilación de las aulas. Elaboración propia

3.1.2. Transmisión-propagación a partir de pequeñas gotas

Autores: Lara Lloret y Carlos Prieto

Tal como se ha dicho, al respirar, hablar, gritar, toser o estornudar se generan y emiten partículas de muchos tamaños, desde cientos de nanómetros hasta cientos de micrómetros. Las partículas más grandes (>300 μm aproximadamente) pueden impactar en ojos, nariz o boca y causar infección. Otras pueden caer al suelo o sobre superficies, pudiendo provocar transmisión mediante fómites si otra persona toca esa superficie y posteriormente se toca ojos, nariz o boca. Se puede estudiar la propagación de estas gotas y la probabilidad de supervivencia de una gota depositada en una superficie sólida. T. Dbouka y D. Drikakis (12) han empleado la dinámica computacional de fluidos multifásicos y la transferencia de calor para investigar el transporte, la dispersión y la evaporación de las partículas de saliva que surgen de la tos humana. En este trabajo, los autores aplican un proceso de expulsión de gotas de saliva en el aire para imitar el evento real de una tos humana. Se trata de un modelo tridimensional avanzado, basado en técnicas de Eulerian-Lagrangian totalmente acopladas que tiene en cuenta la humedad relativa, las fuerzas de dispersión turbulentas, el cambio de fase de la gotita, la evaporación y la ruptura, además de las interacciones gotita-gotita y gotita-aire. Investigan computacionalmente el efecto de la velocidad del viento en el distanciamiento social. Para una tos humana leve en el aire a 20 ° C y 50% de humedad relativa, se encuentra que las gotitas portadoras de la enfermedad de la saliva humana pueden viajar a distancias considerables inesperadas dependiendo de la velocidad del viento. Según se ha indicado anteriormente, las partículas más pequeñas, inferiores a 100 μm de diámetro, se pueden mantener en el aire durante horas y desplazarse varios metros, incluso en condiciones de ausencia de viento. Además, se sabe que incluso a distancias cortas, inferiores a 2 m, la dosis recibida por partículas pequeñas (< 100 μm) es entre 200 y 1000 veces superior a la dosis recibida por gotas (13).

12 / Dbouk, T., Drikakis, D. On coughing and airborne droplet transmission to humans. *Physics of fluids Phys Fluids* (1994). 2020;32(5):053310. <https://doi.org/10.1063/5.0011960>

13 / Chen et al., Short-range airborne route dominates exposure of respiratory infection during close contact. *Building and Environ*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.106859>

Para una velocidad del viento nula, las gotas de saliva viajan 2 m, lo cual está dentro de las recomendaciones de distanciamiento social. Sin embargo, a velocidades del viento que varían de 4 km/h a 15 km/h, encontramos que las gotas de saliva pueden viajar hasta 6 m con una disminución en la concentración y el tamaño de las gotas de líquido en la dirección del viento. Los hallazgos implican que teniendo en cuenta las condiciones ambientales, la distancia social de 2 m puede no ser suficiente. Se requiere más investigación para cuantificar la influencia de parámetros como la humedad relativa y la temperatura del medio ambiente, entre otros.

En otro trabajo, Mittal et al. (14), demuestran cómo la física del flujo juega un papel clave en casi todas las facetas de la pandemia de COVID-19. Esto incluye la generación y la aerosolización de gotitas respiratorias cargadas de virus de un huésped, su dispersión en el aire y su depósito y en las superficies, así como la posterior inhalación de estos bioaerosoles por receptores desprevenidos. La dinámica de fluidos también es clave para medidas preventivas como el uso de máscaras faciales, lavado de manos, ventilación de ambientes interiores e incluso distanciamiento social. Este artículo resume lo conocido y, lo que es más importante, lo que necesitamos aprender sobre la ciencia que subyace a estos problemas para estar mejor preparados para enfrentar el próximo brote de COVID-19 o una enfermedad similar.

Estos trabajos establecen la necesidad de la desinfección de superficies de contacto habitual con las manos o de disponer de materiales viricidas para su fabricación.

3.1.3. Superficies con propiedades antivíricas: aproximaciones desde la ciencia y tecnología de materiales

Autores: Juan de Damborenea, Aurora Nogales, Adolfo Fernández y Belén Cabal

Existe un consenso generalizado en que la principal fuente de transmisión del virus SARS-COV2 son las gotas y aerosoles que los humanos emitimos cuando respiramos, hablamos, tosemos y/o estornudamos. Al hablar emitimos miles de microgotas de fluidos orales por segundo que pueden permanecer hasta 14 minutos en el ambiente, lo que supone la principal fuente de transmisión del virus. De ahí la importancia de llevar mascarillas. Además, sabemos que los virus pueden adherirse a otras partículas procedentes de la contaminación atmosférica, polvo en suspensión e incluso el humo del tabaco, lo que aumenta su dispersión. En espacios confinados, con alta presencia del virus (habitaciones hospitalarias, UCIS) o con poca ventilación (una oficina o un vagón de metro, por ejemplo) estas microgotas se dispersan por el aire y acaban por depositarse sobre barras, asientos y paredes. Es aquí donde entra en juego un segundo vector de transmisión del virus: el contacto con superficies contaminadas y la subsiguiente contaminación de las mucosas de la boca, nariz u ojos. La transmisión por superficies contaminadas (fómites) se considera, en ausencia de protocolos de limpieza y desinfección, muy probable dado el nivel de contaminación viral en torno a un caso con virus potencialmente viables (15). Por esta razón, la importancia de la transmisión vírica a través de las superficies no debe ser minimizada (16).

Si pensamos en los materiales que nos acompañan en cada paso de nuestra vida cotidiana nos damos cuenta de que es muy difícil reducir a cero el riesgo de contaminación de sus superficies: interruptores poliméricos en zonas públicas, mando de apertura del metro, mostradores, pupitres, grifos, barandillas miles de objetos

14 / Mittal, R., Ni, R., Seo, J. The flow physics of COVID-19. *Journal of Fluid Mechanics*. Cambridge University Press. 2020;894:F2. <https://doi.org/10.1017/jfm.2020.330>

15 / WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-preventionprecautions>.

16 / S. Rawlinson, L. Ciric, E. Cloutman-Green, COVID-19 pandemic – let's not forget surfaces. *Journal of Hospital Infection*. *Journal of Hospital Infection* 105 (2020) 790e791. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.022>.

hechos de materiales metálicos, cerámicos y/o poliméricos que tocamos a diario fuera del ámbito doméstico. Todavía no existe información concluyente sobre el tiempo en el que los virus permanecen activos sobre una superficie, y cuáles son los parámetros que controlan ese tiempo de posible supervivencia, aunque se publicaron a comienzo de la pandemia algunos trabajos al respecto (5). Tras una exposición a un medio contaminado por el coronavirus SARS-CoV-2 se encontró que, después de tres horas, el virus era indetectable sobre papel. En tejidos y madera se podía localizar hasta dos días después de la inoculación y, sorprendentemente, se detectó la presencia del virus (muy reducida) en la parte externa de los tejidos de las mascarillas quirúrgicas hasta varios días después de su exposición. De ahí la importancia de lavarse las manos y usar geles hidroalcohólicos. Pero parece claro que el virus no se comporta igual sobre todas las superficies (17) y el tiempo de permanencia sobre ellas dependen de diferentes factores como, por ejemplo: la temperatura, humedad, ventilación o la carga viral depositada.

A pesar de todos estos esfuerzos de concienciación de la población, existe una infinidad de situaciones en las que puede ser inevitable la contaminación de superficies, especialmente en ambientes proclives al contagio. Se ha publicado recientemente que, en las zonas más expuestas de un hospital de Milán, el 100% de los dispensadores de gel estaban contaminados, así como el 50% de los instrumentos médicos electrónicos, y las pantallas táctiles de dichos aparatos (18). Otras situaciones de contaminación inevitable de superficies y alto riesgo de contagio son aquellas en centros de cuidado de personas con capacidad cognitiva reducida, (residencias de mayores, escuelas infantiles, etc.) donde no se puede garantizar una concienciación en la utilización de medidas profilácticas voluntarias. Existen recomendaciones de orden organizativo y de control de la salud para este tipo de centros.

Pero no sólo los hospitales o residencias están sometidos a la contaminación. Pensemos también en edificaciones públicas (teatros, cines, templos) o en habitacionales. Una gran parte de ellas emplea superficies cerámicas para el revestimiento de sus paredes tanto en ambientes de exterior como de interior. Sus muchas posibilidades estéticas y de resistencia mecánica y ambiental, así como su facilidad de limpieza y mantenimiento, hacen a estos materiales imprescindibles en el ámbito de la construcción. Por otra parte, estos materiales se utilizan principalmente en lugares en los que hay altas condiciones de humedad y calor, como pueden ser los baños o las cocinas. Estos ambientes son muy favorables para el crecimiento y la proliferación de microorganismos, lo que los convierte en posibles focos de contagio de enfermedades. En el caso concreto de los virus con envoltura lipídica, desde hace años se sabe que su supervivencia en superficies inanimadas es mayor cuando los niveles de HR son inferiores al 50% (19).

Si bien es cierto que la detección de material genético del virus en superficies no implica necesariamente que el virus continúe activo, tampoco se puede descartar. Por tanto, hasta que se pueda determinar el grado de infectividad de esta contaminación, es necesario seguir considerando las superficies como vías de posible contagio. Además de la desinfección química del mobiliario y de la ventilación (20), también se pueden funcionalizar estas superficies con propiedades que minimicen la adherencia bacteriana y/o vírica. Una de las herramientas válidas

17 / Xue, X., Ball, J.K., Alexander C. et al. All surfaces are not equal in contact transmission of SARS-CoV-2. *Matter* 2020 5, 1433-1441. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.10.006>

18 / Razzini, K., Castrica, M., Menchetti, L. et al. SARS-CoV-2 RNA detection in the air and on surfaces in the COVID-19 ward of a hospital in Milan, Italy [published online ahead of print, 2020 Jun 26]. *Sci Total Environ.* 2020;742:140540. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140540>

19 / P. Vasickova, I. Pavlik, M. Verani, A. Carducci, Issues Concerning Survival of Viruses on Surfaces, *Food Environ Virol* (2010) 2:24–34. DOI 10.1007/s12560-010-9025-6

20 / Wang, J., Yang, W., Pan, L. et al. Prevention and control of COVID-19 in nursing homes, orphanages, and prisons [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *Environ Pollut.* 2020;266(Pt 1):115161. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115161>

para este fin es la nanotecnología, inspirada muchas veces en modelos animales o vegetales. Por ejemplo, en la naturaleza existen superficies autolimpiables, como por ejemplo las alas de las cigarras, que a través de un mecanismo denominado *contact killing* desactiva las bacterias que entran en contacto con ella (21). Pues bien, la nanotecnología permite imitar dichas superficies, y podríamos imaginar un futuro en el que los objetos que utilizamos tuvieran la misma capacidad antibacteriana.

Uno de los principales problemas que nos encontramos es que los virus no se comportan igual que las bacterias. Sin embargo, el SARS-COV-2 es un virus cuyo material genético está contenido en el interior de una membrana lipídica, igual que las bacterias. Esta aproximación, que ha demostrado que desactiva las bacterias desestabilizando su membrana lipídica, merece ser explorada para el caso de virus envueltos. Por ello, sigue siendo necesario establecer protocolos experimentales que nos permitan conocer el riesgo de contagio a través de una superficie contaminada con cierta carga vírica y la dependencia con el tipo de superficie. Es importante cuantificar dicho riesgo dependiendo del uso de dicha superficie (uso doméstico, uso en zonas altamente expuestas, en zonas de uso común por muchos usuarios no correlacionados). Para ello, desde un punto de vista de ciencia básica, es crucial conocer los fundamentos de la interacción entre el virus y la superficie de diferentes materiales, y el efecto de la modificación de dicha interacción en capacidad de absorción y la estabilidad del virus (22). Por otro lado, y desde el punto de vista de la innovación a partir de una disciplina básica como es la ciencia de materiales, es lógico cuestionarse si las diferentes superficies que ahora creemos que son un riesgo, podrían convertirse en aliadas en nuestra lucha por la contención de esta pandemia y posibles pandemias futuras. Esto sería así si fuéramos capaces de dotar a las superficies de propiedades antivíricas y autolimpiables.

¿Cómo podemos conseguirlo? Son conocidas las propiedades antimicrobianas e, incluso antivíricas, de algunos metales y aleaciones basadas en cobre y zinc (23). También se ha estudiado la generación de capas con propiedades antimicrobianas sobre aleaciones de titanio de uso biomédico (24); en aceros inoxidables y el empleo de nanopartículas de plata adheridas a la superficie (25).

Además, algunos de los principales fabricantes de vidrio ofrecen también productos con actividad antimicrobiana. En todos los casos esta funcionalidad está directamente vinculada con la liberación de iones metálicos. Actualmente ya se comercializan baldosas y esmaltes cerámicos bactericidas. En la mayoría de estos productos su eficacia se consigue mediante la utilización de nanopartículas cerámicas y metálicas, principalmente de óxido de titanio (TiO₂) o de plata (Ag). La elevada superficie específica de las nanopartículas en relación al volumen, hace que se requiera mucha menos cantidad del metal para conseguir una elevada eficacia. Aunque por el momento no existen evidencias de que estos materiales cerámicos basados en nanopartículas sean eficaces frente al SARS-CoV-2, la nanotecnología presenta un amplio espectro de nuevas posibilidades para combatirlo (contención) y para prevenir nuevos rebrotes (prevención). Sin olvidar también el enorme potencial que presenta la nanotecnología en el diagnóstico y en el tratamiento de la COVID-19.

21 / Ivanova, E.P., Hasan, J., Webb, H.K. et al. Natural Bactericidal Surfaces: Mechanical Rupture of *Pseudomonas aeruginosa* Cells by Cicada Wings. *Small*. 2012;8: 2489–2494. <https://doi.org/10.1002/smll.201200528>

22 / Joonaki, E., Hassanpouryouzband, A., Heldt, C. L. et al. Surface chemistry can unlock drivers of surface stability of sars-cov-2 in a variety of environmental conditions *Chem*, 2020; 6: 2135–2146. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.001>

23 / Noyce, J. O., Michels, H., Keevil, C. W. Inactivation of influenza A virus on copper versus stainless steel surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(8):2748–2750. <https://doi.org/10.1128/AEM.01139-06>

24 / Martínez-Pérez, M., Conde, A., Arenas, M.A. et al. The “Race for the Surface” experimentally studied: In vitro assessment of *Staphylococcus* spp. adhesion and preosteoblastic cells integration to doped Ti-6Al-4V alloys. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2019;173,876–883. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.10.076>

25 / Akbarzadeh, A., Kafshdooz, L., Razban, Z. et al. An overview application of silver nanoparticles in inhibition of herpes simplex virus. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol*. 2018;46,263–267. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1307208>

Hoy en día los aditivos antimicrobianos inorgánicos presentan un amplio abanico de nuevas posibilidades para prevenir y combatir enfermedades infecciosas. En los últimos años se han desarrollado vidrios y vitrocerámicas que pueden ser utilizados como aditivos antimicrobianos en polímeros, metales, cerámicas, pinturas, textiles, papel, etc. Estos nuevos materiales son de amplio espectro de actividad, presentan una gran resistencia al calor y a la descomposición, son fácilmente modificables para adecuarlos a las condiciones que requiera el producto al que se incorporen, lo que les convierte en materiales muy versátiles. Además, son materiales que se pueden considerar como seguros tanto para los seres vivos como para el medio ambiente. Su actividad se atribuye a la presencia del CaO o de ZnO en su estructura. Ambos principios activos se conocen que son viricidas, por ejemplo, el CaO es activo frente al virus de la influenza aviar (26) y el ZnO (27) frente al virus de la influenza H1N1.

En lo que se refiere a materiales poliméricos, la nanoestructuración de superficies, junto con la posibilidad de funcionalización química, es una herramienta que permite modificar su interacción con diferentes agentes microbianos (28). La posibilidad de imprimir mediante diferentes tecnologías una nanoestructura en materiales polímeros de uso cotidiano, que resulte agresiva a los microorganismos, se plantea como una estrategia a valorar. La investigación y desarrollo en el campo de superficies de uso cotidiano es, por tanto, de relevancia, para la contención de infecciones tanto víricas como bacterianas, procurando nuevas soluciones e instrumentos para la prevención y el control no sólo de la COVID-19 sino de futuras pandemias que pudiesen tener lugar. Abarca la investigación fundamental multidisciplinar, y la cooperación con sectores industriales dedicados a la fabricación de materiales de uso común que permitan su empleo con una mayor seguridad biológica.

3.1.4. Trasmisión en aguas residuales y lodos

Autores: Ana Allende; Pilar Domingo-Calap; Antonio Figueras; Iris Hendriks; Miren López de Alda; Eugenia Martí; Beatriz Novoa; Cristina Postigo; Gloria Sánchez

3.1.4.1. Antecedentes del estudio epidemiológico a través de las aguas residuales

La vigilancia epidemiológica basada en la utilización de muestras de aguas residuales es una estrategia que se utiliza desde hace décadas para la monitorización de distintos agentes patógenos y tóxicos que son excretados por las heces y la orina en una población. Un claro ejemplo es el poliovirus que, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la salud (OMS), debe someterse a vigilancia medioambiental en ausencia de casos de parálisis, siendo la forma más sencilla, rápida y económica de monitorización mediante el análisis de las aguas residuales. De esta manera se puede detectar la excreción del virus por parte de la población de forma asintomática. Otro ejemplo muy utilizado es la monitorización de aguas residuales para la estimación del consumo de sustancias de abuso y exposición humana a contaminantes. Esta aproximación ha servido de inspiración en las etapas tempranas de la actual pandemia, de forma que varios grupos de investigación comenzaron a principios de marzo a analizar aguas residuales con el fin de conocer el alcance de la enfermedad en diversas poblaciones. El fin último de esta investigación fue examinar la correlación entre el número de personas contagiadas con COVID-19 con la concentración de ARN de SARS-CoV-2 en el agua residual.

26 / Thammakarn, C., Satoh, K., Suguro, A., Hakim, H., Ruenphet, S., Takehara, K. Inactivation of avian influenza virus, newcastle disease virus and goose parvovirus using solution of nano-sized scallop shell powder. *J Vet Med Sci.* 2014;76(9):1277-1280. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0158>

27 / Ghaffari, H., Tavakoli, A., Moradi, A. et al. Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0563-4>

28 / Adlhart, C., Verran, J., Azevedo, N.F. et al. Surface modifications for antimicrobial effects in the healthcare setting: a critical overview. *J. Hosp. Infect.* 2018;99,239-249. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.01.018>

3.1.4.2. SARS-CoV-2 en aguas residuales: factor de riesgo

Además de la mucosa respiratoria, el SARS-CoV-2 también replica a nivel del epitelio intestinal (29). Es habitual que los pacientes COVID-19 y portadores asintomáticos excreten concentraciones elevadas de virus en heces, independientemente de que haya o no sintomatología gastrointestinal o de la gravedad de la enfermedad. Por otro lado, se ha descrito que SARS-CoV-2 puede ser excretado en heces días antes del inicio de los síntomas, a lo largo de la enfermedad y hasta incluso varias semanas (entre 1 y 5) después de la negativización en muestras respiratorias (30).

En cuanto al papel de la transmisión fecal-oral de SARS-CoV-2, y por ende del posible papel del agua en su transmisión, todavía no se puede descartar, aunque las evidencias que tenemos hasta la fecha indican que es muy poco probable. Según la bibliografía existente, el SARS-CoV-2 se excreta en niveles de 10^2 a 10^8 copias de ARN por gramo de heces (31) aunque todavía son escasos los trabajos que demuestran la infectividad de estas muestras. Sin embargo, dicha posibilidad no se puede descartar totalmente porque hay ya varios estudios en los que se describe la presencia de SARS-CoV-2 infecciosos en muestras de heces y orina de pacientes con COVID-19 (32,33).

Hasta la fecha disponemos de varios estudios sobre la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en aguas recogidas a la entrada de estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) urbanas en niveles de 10^2 a 10^8 copias genómica por litro, pero cabe resaltar que la presencia de material genético en la salida de las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDARs) es muy limitada. Concretamente, en un estudio realizado en la Región de Murcia, en el que se analizó el ARN de SARS-CoV-2 de más de 130 muestras de agua a la salida de los tratamientos secundarios y terciarios, solo 3 muestras obtenidas después del tratamiento secundario fueron positivas, y todas ellas con concentraciones de ARN muy bajas (34)). Resultados similares también se han encontrado en los análisis de aguas residuales llevados a cabo en 15 EDARs de Galicia a lo largo del 2020 y en el actual 2021. Así pues, teniendo en cuenta todos estos aspectos, aunque admitiendo que el riesgo cero no existe, el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través del agua regenerada en las EDARs se prevé muy bajo.

3.1.4.3. Detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales como sistema de alerta temprana

El nuevo escenario mundial ocasionado por la aparición del SARS-CoV-2 ha cambiado nuestra forma de vida hasta extremos insospechados, y requiere de herramientas de detección precoz para la prevención de rebrotes. Independientemente de su estado inactivado o infeccioso, SARS-CoV-2 alcanza las aguas residuales a través de la excreción en heces y orina y su presencia constituye un sistema de alerta temprana al nivel poblacional

29 / Qian, Q., Fan, L., Liu, W., Li, J., Yue, J., Wang, M., Ke, X., Yin, Y., Chen, Q., Jiang, C. 2020. Direct Evidence of Active SARS-CoV-2 Replication in the Intestine. *Clinical Infectious Diseases*, In Press. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa925>

30 / Wu, Y., Guo, C., Tang, L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434-435. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)

31 / Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L., Wang, Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411-412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)

32 / Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., Shan, H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>

33 / Sun, J., Zhu, A., Li, H., Zheng, K., Zhuang, Z., Chen, Z., Shi, Y., Zhang, Z., Chen, S.B., Liu, X., Dai, J., Li, X., Huang, S., Huang, X., Luo, L., Wen, L., Zhuo, J., Li, Y., Wang, Y., Zhang, L., Zhang, Y., Li, F., Feng, L., Chen, X., Zhong, N., Yang, Z., Huang, J., Zhao, J., Li, Y.M., 2020a. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg. Microbes Infect.* 1751, 1-8. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1760144>

34 / Randazzo, P., Truchado, E., Cuevas-Ferrando, P., Simón, A., Allende, G., Sánchez, . SARS-CoV-2 RNA in wastewater anticipated COVID-19 occurrence in a low prevalence area *Water Research* : 181:115942 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115942>.

mediante la detección del material genético presente a la entrada de las EDAR. Además, las aguas residuales también pueden recibir virus presentes en la cavidad oral y el tracto respiratorio superior que se eliminan durante la higiene personal.

De manera retrospectiva, distintos estudios han detectado la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en aguas de entrada de EDAR incluso antes de la declaración de casos por parte de las autoridades sanitarias, y los niveles detectados de SARS-CoV-2 en las aguas residuales reflejan la prevalencia de la infección en la zona analizada (34, 35, 36, 37, 38, 39). Inicialmente, los esfuerzos se centraron en el análisis de las aguas a la entrada de las EDARs, pero posteriormente los análisis se han ampliado a la determinación del material genético de SARS-CoV-2 en la línea de aguas (alcantarillado) y fangos de diferentes tipologías de EDAR, a fin de obtener información que permita detectar zonas de prevalencia del virus a una escala espacial menor (por ejemplo, a escala de barrio) y tener un conocimiento más concreto del comportamiento de este virus en el saneamiento urbano. Todo ello ha impulsado la detección del ARN de SARS-CoV-2 en aguas residuales como un sistema rápido, económico y relativamente fácil de implementar en laboratorios distribuidos por todos los continentes. Sin embargo, para una correcta implementación y gestión de esta estrategia como un sistema de alerta temprana, es muy importante establecer una buena colaboración entre distintos sectores incluyendo los distintos organismos de investigación y gestión. Casos de éxito han demostrado que, si se trabaja coordinadamente con los departamentos de Sanidad de cada Comunidad Autónoma y éstos a su vez con el gobierno central, se puede llegar a establecer, mediante modelos epidemiológicos, una relación entre la concentración de virus detectada en muestras de agua residual y el número de infectados en una población determinada. Además, si el muestreo se traslada de las EDARs a los colectores de aguas residuales, se puede llegar a la sectorización de un área geográfica concreta, lo que aumenta la precisión en la detección y localización de sub-poblaciones infectadas facilitando la aplicación de medidas de contención concretas y adaptadas con el objetivo de reducir los efectos de infección entre la población.

Actualmente existen múltiples proyectos en desarrollo e iniciativas a nivel internacional, autonómico y local, y a partir de esta experiencia, el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico ha implementado una red de vigilancia epidemiológica nacional (VATar COVID-19), para la monitorización periódica de SARS-CoV-2 en 33 estaciones depuradoras de aguas residuales repartidas por toda la geografía Española complementando en gran medida a los múltiples proyectos que se están desarrollando por parte de las Comunidades Autónomas y entidades locales, en estrecha colaboración con las entidades públicas de saneamiento.

Actualmente, los grupos implicados en estos proyectos liderados por los investigadores del CSIC, trabajan para optimizar la sensibilidad del método, secuenciar cepas de SARS-CoV-2 a partir de las aguas y establecer modelos matemáticos que puedan aportar más información para hacer que este sistema de alarma temprana pueda ser útil ante las oleadas de COVID-19.

35 / Ahmed, W., Angel, N., Edson, J. et al. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. *Sci Total Environ.* 2020;728:138764. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764>

36 / Haramoto, E., Malla, B., Thakali, O., Kitaji, M. First environmental surveillance for the presence of SARS-CoV-2 RNA in wastewater and river water in Japan. *Sci Total Environ.* 2020;737:140405. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140405>

37 / La Rosa, G., Iaconelli, M., Mancini, P. et al. First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy. *Sci Total Environ.* 2020;736, 139652. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139652>

38 / Lodder, W., de Roda Husman, A. M. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):533-534. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30087-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30087-X)

39 / Randazzo, W., Cuevas-Ferrando, E., Sanjuan, R., Domingo-Calap, P., Sánchez, G. Metropolitan Wastewater Analysis for COVID-19 Epidemiological Surveillance. *Int J Hyg Environ Health* 230:113621 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113621>

3.1.4.4. Optimización de los métodos de toma de muestra, concentración y extracción para la implementación de la herramienta de alerta temprana

Uno de los puntos críticos a la hora de detectar y cuantificar el ARN del SARS-CoV-2 es seleccionar la metodología más adecuada por su alta sensibilidad y especificidad. La realidad actual es que cada grupo de investigación y laboratorio está utilizando metodologías distintas en base a los conocimientos y recursos que poseen en temas de equipamiento y laboratorios específicos. Por este motivo, a pesar de las muchas iniciativas que se han ido desarrollando para el análisis de SARS-CoV-2 en aguas residuales, todavía es difícil poder comparar resultados ya que la utilización de métodos distintos puede afectar al resultado final. Las diferencias entre métodos de análisis y los factores que inciden en los resultados radican en: la toma de muestras (ej. tipo y momento del muestreo), concentración de las muestras, extracción del material genético, y detección mediante técnicas moleculares del ARN del SARS-CoV-2. Asimismo, son varias las dianas que se han recomendado para la detección y cuantificación de ARN del SARS-CoV-2 en aguas residuales. Por tanto, la optimización de los métodos de detección del material genético del SARS-CoV-2 en aguas residuales y los estudios inter-comparativos son prioritarios para poder desarrollar procedimientos adecuados e implementar este método como una herramienta de alerta temprana de amplia aplicación.

La toma de muestras en las EDARs es un paso clave a la hora de poder implementar el sistema, dado que de ello puede depender la concentración/detección de SARS-CoV-2. Dependiendo de la localidad, las EDARs reciben aguas residuales de un número de habitantes muy variable y de zonas con diferente actividad, entre las que se pueden incluir polígonos industriales. Además, otras variantes a tener en cuenta son la distancia de los colectores a la entrada de la planta, así como el caudal y la velocidad de entrada de agua a las plantas. Las muestras pueden ser puntuales o integradas. Si se conoce el punto álgido de la llegada/entrada de material fecal a un colector/depuradora, las muestras puntuales son las más recomendadas. Sin embargo, no es sencillo determinar en cada punto de muestro y para cada día de toma de muestra en qué hora del día se produce el pico de excreción. Por ese motivo, muchos operadores se han decantado por utilizar una toma de muestra integrada. Este tipo de muestreo consiste en tomar varias sub-muestras de agua que sean representativas del periodo de estudio (normalmente 24 horas). Al final se obtiene una muestra que combina la actividad poblacional durante todo un día, lo que incrementa la posibilidad de detectar el pico de contaminación fecal, aunque en algunos casos esto también supone una dilución de la muestra. Por otro lado, es importante anotar variables climáticas como la temperatura, los episodios de lluvias u otros eventos meteorológicos que puedan tener un efecto en las características finales de la muestra. También es necesario determinar el volumen de la muestra necesario para poder realizar los análisis posteriores, principalmente teniendo en cuenta el método de concentración de las muestras.

El primer paso para poder determinar la presencia del material genético del SARS-CoV-2 en aguas residuales es la concentración de las muestras. En el caso de las muestras de aguas residuales, al tratarse de muestras cuya información es limitada, según el manual de la OMS, se deben de adoptar medidas de un Laboratorio de Nivel 2 de contención biológica (NCB2). Es importante establecer un protocolo común para poder hacer comparativas entre localidades o regiones que permita detectar el ARN a bajas concentraciones. Desafortunadamente, a día de hoy no existe consenso en la elección del método de concentración de las muestras, y depende, en la mayoría de los casos, del equipamiento y fungibles disponibles en cada laboratorio. Los métodos más comunes de concentración de las muestras son: floculación, ultrafiltración, y ultracentrifugación. En la actualidad existen diversos trabajos que comparan alguno de estos métodos utilizando virus modelo, SARS-CoV-2 inactivado (40,41), y muestras positivas para SARS-CoV-2 (39, 40,41), incluso estableciendo los límites de detección de los distintos procedimientos, lo que facilita la selección del método más adecuado (42).

40 / P.A. Barril, L.C. Pianciola, M.L. Mazzeo, M.J. Ousset, M.V. Jaureguiberry, M. Alessandrello, G. Sánchez, J.M. Oteiza Evaluation of viral concentration methods for SARS-CoV-2 recovery from wastewaters. *Science of the Total Environment*: 756, 144105 (2021) <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144105>.

41 / Jafferli, M.H., Khatami, K., Atasoy, M., Birgersson, M., Williams, C., Cetecioglu, Z., 2020. Benchmarking virus concentration methods for quantification of SARS-CoV-2 in raw wastewater. *Sci. Total Environ.* 142939. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142939>.

42 / A. Pérez-Cataluña, E. Cuevas-Ferrando, I. Falcó, W. Randazzo, A. Allende, G. Sánchez. Comparing analytical methods to detect SARS-CoV-2 in wastewater. *Sci. Total Environ* 758: 143870 (2021).

Un punto crítico en la cuantificación de ARN del SARS-CoV-2 es la extracción del ARN debido principalmente a la presencia de compuestos que pueden ser inhibidores de los métodos moleculares de cuantificación del ARN. Las aguas residuales son matrices muy complejas en las que se concentran compuestos desconocidos y de muy diversa naturaleza. Por ese motivo, el protocolo que se vaya a seleccionar debe estar diseñado para producir extractos de ácido nucleico altamente purificados a partir de muestras ambientales altamente complejas (43). Otro de los puntos críticos es la elección de los métodos moleculares a utilizar para la cuantificación de SARS-CoV-2. La técnica más extendida en los laboratorios es la RT-qPCR, aunque existen otras técnicas como RT-LAMP o la PCR digital (ddPCR) que son igualmente válidas, aunque requieren de estudios para determinar su eficacia para este tipo de muestras. Al ser un virus emergente, los primeros sistemas de detección descritos se basaron en las primeras secuencias publicadas, y posteriormente se ha visto que alguno de ellos no es capaz de detectar alguna de las nuevas variantes. Actualmente, son muchas las dianas que se están utilizando para detectar y cuantificar el virus, pero las concentraciones obtenidas para las distintas dianas no se pueden comparar. Entre las muchas dianas que existen, las más utilizadas siguen siendo N1, N2, Gen E, IP2 e IP4, pero existen muchas más. Pese a todos estos inconvenientes, cada vez hay más estudios comparativos de las técnicas disponibles que permiten realizar una mejor selección de los métodos, así como mejorar la sensibilidad y especificidad de la cuantificación de las muestras.

Como se ha comentado, en el caso de las muestras ambientales es crucial determinar la presencia de inhibidores por ello es altamente recomendable incluir en cada análisis un control de proceso (preferiblemente, un coronavirus modelo o bien un virus con envuelta de características similares) para asegurarse de que todos los pasos llevados a cabo para la detección del SARS-CoV-2 en las aguas residuales han sido correctos.

3.1.4.5. Antecedentes del estudio de SARS-CoV-2 en los lodos

Los lodos de aguas residuales, también conocidos como biosólidos, son un subproducto de los procesos de tratamiento de aguas residuales. Los biosólidos tienen un alto contenido de nutrientes y por tanto son recurso que se utiliza para mejorar la calidad de la tierra dedicada a la agricultura. En algunos países europeos, la reutilización de biosólidos como enmiendas del suelo para cultivos hortícolas es una práctica común. En Francia, el Reino Unido y España, alrededor del 75% de los lodos de EDARs se utilizan como fertilizantes. Sin embargo, la presencia de microorganismos potencialmente patógenos representa un riesgo si los biosólidos no se tratan correctamente. Tal y cómo se ha comentado, existen evidencias de que formas infecciosas del SARS-CoV-2 se pueden detectar en las heces, lo que sugiere que podría existir un riesgo potencial asociado al uso de los lodos de depuradora no tratados cuando se aplican como fertilizantes orgánicos. Debido a la situación actual, ya han sido muchos los estados miembros de la Unión Europea que han implementado medidas específicas a la hora de manejar los biosólidos con el fin de proteger la salud pública. Los datos actuales sobre la inactivación del SARS-CoV-2 en lodos y efluentes aún son incompletos, y se necesitan más datos para estimar la resistencia del virus en lodos / biosólidos de EDARs con respecto a los tratamientos aplicados. Para reducir los riesgos en la seguridad alimentaria, es necesario identificar los tratamientos más eficaces para eliminar la presencia del SARS-CoV-2 en los biosólidos estabilizados. Estudios realizados por el IATA-CSIC y CEBAS-CSIC, demuestran que las muestras de lodos obtenidas de distintas EDARs presentan trazas del ARN del SARS-CoV-2. Trabajos realizados por el IIM CSIC en las aguas de lavado de heces de las líneas de producción y de la balsa de decantación de purines en una granja de visón en la que se habían detectado positivos por PCR en muestras oro-faríngeas revelaron la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en los biosólidos que podrían haberse empleado como abono. Los resultados aconsejaron descartar esa posibilidad. En base a los estudios de los que disponemos, es muy improbable que el material genético presente en los lodos correspondiera a virus infecciosos, sin embargo, los agricultores y las autoridades competentes mantienen la incertidumbre sobre los posibles riesgos asociados a esta práctica.

43 / CDC, 2020. Métodos de análisis de vigilancia de aguas residuales doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143870. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/wastewater-surveillance/testing-methods.html#print>

3.1.4.6. Necesidades futuras

La armonización y validación de protocolos de muestreo y de análisis es crucial para poder comparar la ingente cantidad de datos que se están generando en la actualidad. En este sentido, tanto a nivel nacional como internacional, se han puesto en marcha distintas iniciativas. A modo de ejemplo la propuesta por la red Norman (44) y la Water Research Foundation (45) para la estandarización de métodos de detección de material genético del SARS-CoV-2, así como la promovida por el Joint Research Center (Feasibility assessment for an EU-wide Wastewater Monitoring System for SARS-CoV-2 Surveillance) centrada en la realización de un ejercicio de monitorización basado en las aguas residuales para SARS-CoV-2, con el fin de intercambiar conocimientos y armonización de los protocolos que actualmente se están utilizando en los distintos países. Esta iniciativa se enmarca dentro del proyecto europeo SEWERS4Covid y hasta la fecha ya se han realizado dos muestreos en un número seleccionado de plantas de tratamiento de aguas residuales. Los datos y los métodos seleccionados se compartirán como referencia estándar para permitir la comparación directa entre las actividades de investigación individuales que se están llevando a cabo, con el fin de establecer un Sistema de Monitorización de Aguas Residuales para el SARS-CoV-2 armonizado en Europa (46). La participación en este ejercicio es gratuita y los resultados generados serán explotados conjuntamente. Esto incluye la organización de seminarios web y conferencias web una vez que los datos estén disponibles. El objetivo de todas estas iniciativas no es tanto tener un método universal, sino disponer de un panel de procedimientos que cumplan con unos requerimientos mínimos (por ejemplo, niveles de recuperación, límite de detección de la técnica, número de dianas a detectar, etc...) que deberán definirse en los próximos meses para garantizar la validez de los datos generados. Idealmente, esto permitirá tener varios procedimientos disponibles que dependiendo de las características de cada laboratorio o la disponibilidad de reactivos en el mercado hará decantarse por uno u otro.

Esta aproximación ha generado mucho interés por parte de distintos estamentos, como laboratorios privados, comunidades autónomas, ayuntamientos y grupos de investigación. Disponer de plataformas para el intercambio de información y protocolos facilitará la implantación de estos procedimientos de manera más rápida y eficaz y permitirá comparar resultados a nivel regional y nacional. A nivel internacional existen iniciativas en este sentido como COVID-19 WBE Collaborative (47).

La utilidad de esta aproximación metodológica depende en gran medida su capacidad para cuantificar los niveles de SARS-CoV-2 en una determinada población de una manera no invasiva y rápida. Por ello es muy importante generar sistemas de análisis de datos a tiempo real y plataformas que permitan analizar y visualizar los niveles de SARS-CoV-2 en cada punto de muestreo. Recientemente, las muestras de aguas residuales se han utilizado como una fuente de información para investigar las diferentes variantes genéticas de SARS-CoV-2 presente en la población (48, 49), proporcionando información a tiempo real sobre las cepas circulantes del SARS-CoV-2, lo que es primordial para el desarrollo de vacunas y medicamentos. Las técnicas de secuenciación masiva nos permiten, mediante protocolos específicos para la amplificación de regiones de SARS-CoV-2, detectar y analizar un elevado número de secuencias del virus.

44 / NORMAN NETWORK. Network of reference laboratories, research centres and related organisations for monitoring of emerging environmental substances. [Internet]. 2020. Disponible en: www.norman-network.net

45 / The Water Research Foundation. WRF Seeks Laboratories to Participate in SARS-CoV-2 Study. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.waterrf.org/news/wrf-seeks-laboratories-participate-sars-cov-2-study>

46 / EU, 2020. CALL NOTICE Feasibility assessment for an EU-wide Wastewater Monitoring System for SARS-CoV-2 Surveillance. [Internet]. [Consultado el 9, julio, 2020]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/call-notice-feasibility-assessment-eu-wide-wastewater-monitoring-system-sars-cov-2-surveillance>

47 / COVID-19 WBE Collaborative. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.covid19wbec.org>

48 / Izquierdo-Lara et al. (2020). Monitoring SARS-CoV-2 circulation and diversity through community wastewater sequencing. medRxiv, 2020.09.21.20198838. doi:10.1101/2020.09.21.20198838

49 / Jahn et al., Detection of SARS-CoV-2 variants in Switzerland by genomic analysis of wastewater samples. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.08.21249379v1>

El estudio de un equipo internacional, con participación del IIM-CSIC, sobre las aguas residuales de colectores de distintas instituciones (residencias de ancianos, hoteles medicalizados, cárceles) permitió determinar que los cambios en el microbioma, o conjunto de bacterias presentes normalmente asociado a trastornos gastrointestinales en las aguas residuales, precedían a la detección del SARS-CoV-2 (50).

La implicación y colaboración con las distintas autoridades competentes es uno de los puntos clave para aprovechar el gran potencial de esta aproximación, ya que la información generada en cada uno de los puntos de muestreos puede ser decisiva en la toma de decisiones. En concreto es crítico alinear los datos obtenidos en aguas residuales, junto con otro tipo de información poblacional y epidemiológica, para anticiparse ante posibles rebotes de la COVID-19 al nivel poblacional. En este respecto, teniendo en cuenta que ésta es una línea de investigación muy reciente, la colaboración que está existiendo entre los distintos organismos (p. ej. universidades, centros de investigación, administración, entidades de saneamiento) está siendo ejemplar, con muchos casos de iniciativas colectivas que están permitiendo avanzar de una forma consolidada en este tema.

3.1.4.7. Conclusiones

La epidemiología basada en aguas residuales es un enfoque prometedor de bajo coste que ha demostrado retrospectivamente que puede anticipar la detección de virus en poblaciones antes de que se detecten los casos clínicos, y hacer un seguimiento a tiempo real de la circulación y evolución del virus a nivel poblacional.

La vigilancia de la presencia del SARS-CoV-2 en aguas residuales permite detectar la circulación del virus procedente no sólo de pacientes COVID-19 sino también de personas infectadas, pero asintomáticas, además de proporcionar información sobre las variantes genéticas circulantes en la población.

Actualmente existen múltiples proyectos en desarrollo e iniciativas a nivel internacional, nacional, autonómico y local. Un ejemplo es la iniciativa del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico de implementar una red de vigilancia epidemiológica nacional (VATar COVID-19) (51) que incluye a todas las comunidades autónomas para poder generar una visión global de la expansión de la enfermedad a nivel nacional.

Establecer métodos validados y accesibles, y protocolos de implementación para la vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 es de suma importancia para combatir con éxito esta pandemia y poder anticiparse a posibles rebotes. El facilitar el acceso a los métodos más sensibles y específicos no sólo a los distintos grupos de investigación sino también a laboratorios públicos y privados permitirá la democratización de esta herramienta para su implementación de forma generalizada. Esta aproximación no sólo es válida para la situación actual en la que nos encontramos sino para posibles riesgos emergentes a los que nos podemos enfrentar en un futuro. Cada vez más, existen estudios comparativos de las distintas técnicas que están actualmente disponibles y que permiten mejorar la sensibilidad y detección en las muestras de agua. En el caso de las muestras de aguas residuales, es crucial determinar la presencia de inhibidores, por lo que es altamente recomendable incluir en cada análisis controles internos del proceso para asegurarse de que todos los pasos llevados a cabo para la detección del SARS-CoV-2 en las aguas residuales han sido correctos. A nivel internacional, existe actualmente una red liderada por el Joint Research Center (JRC), centrada en la realización de un ejercicio de monitorización basado en las aguas residuales para SARS-CoV-2, con el fin de intercambiar conocimientos y armonizar los protocolos que actualmente se están utilizando en los distintos países.

50 / C. Gallardo-Escárate, et al., *The wastewater microbiome: a novel insight for COVID-19 surveillance*. *Science of the Total Environment*. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.142867

51 / VATar COVID-19: <https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/concesiones-y-autorizaciones/vertidos-de-aguas-residuales/alerta-temprana-covid19/default.aspx>

El uso de biosólidos producidos en las EDARs como fertilizantes orgánicos es una práctica común. En la situación actual de pandemia es necesario seguir investigando para determinar los posibles riesgos asociados a su uso en el cultivo de hortalizas de hoja que van a ser consumidas crudas. Los agricultores y las autoridades competentes necesitan recomendaciones claras en las que se establezca los tratamientos más adecuados a la hora de eliminar la presencia del SARS-CoV-2 de los biosólidos, así como información sobre dónde y cómo se pueden aplicar con el fin de reducir cualquier posible riesgo.

El análisis de las aguas residuales permite conocer la evolución de la pandemia en zonas relativamente acotadas, lo que debe utilizarse para detectar focos de infección a nivel poblacional y evaluar su evolución de modo rápido y sencillo.

3.1.5. Transmisión en instalaciones acuáticas, piscinas, mar, balnearios

Autores: M.Victoria Moreno-Arribas y Carlos Prieto

El parque de piscinas de uso público y colectivo en España es de unas 120.000 unidades, incluyendo las piscinas municipales cubiertas y recreativas al aire libre, las piscinas de centros deportivos y gimnasios privados, las piscinas de los alojamientos hoteleros, campings y agroturismo, las piscinas de centros wellness y de hidroterapia, los parques acuáticos y las piscinas en comunidades de propietarios. Además, la gran cantidad de kilómetros de ríos y, sobre todo, de playas, tan importantes para el turismo en España hacen que el conocimiento de cómo se comporta el virus SARS-CoV-2 en sus inmediaciones sea de gran importancia y relevancia en distintos sectores económicos.

En el informe realizado por el CSIC, 'Transmisión de SARS-CoV-2 (causante de COVID-19) en Playas y Piscinas' (52) se muestra que el agua no es un medio de infección en las piscinas correctamente tratadas y de acuerdo a sus condiciones higiénico sanitarias exigidas por ley. Se analizaron posibles vías de contagio en diferentes instalaciones acuáticas, piscinas, playas, ríos, etc.), concluyendo que la principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de secreciones respiratorias y el contacto cercano de persona a persona. Las aglomeraciones que pueden darse en las inmediaciones de piscinas y playas, así como los objetos de uso común pueden continuar sirviendo de mecanismo de contagio.

Las características del SARS-CoV-2 hacen que sea poco estable en medio acuoso. Esto es debido principalmente a que la cápside de proteínas que envuelve su núcleo de ARN está recubierta por una estructura lipídica que afecta su supervivencia y partición. De hecho, la web de los Centers for Disease Control and Prevention de EEUU (CDC) (53) confirma que el SARS-COV-2 no se ha detectado en el agua potable y que los métodos convencionales de tratamiento de agua potable deben eliminar o inactivar el virus que causa la COVID-19. La seguridad y calidad del agua en agua potable, piscinas comunitarias, jacuzzis, spas y áreas de juego queda garantizada con el cumplimiento de la normativa actual.

52 / Allende, A., de Andrés, A., Figueras Huerta, A., Grimalt, J.O., Prieto de Castro, C., Sánchez Moragas, G. Informe sobre transmisión del SARS-CoV-2 en playas y piscinas Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/210734>

53 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Frequently Asked Questions. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/water.html>

Sin embargo, en instalaciones acuáticas deportivas o recreativas (piscinas, spa, etc.), el uso correcto de agentes desinfectantes antimicrobianos habituales hace posible la inactivación del virus. La presencia de cloro libre -en la proporción óptima que al menos tiene que ser 0.5 mg/L, y preferiblemente 1-2 mg/L, en el agua como desinfectante u otros sistemas alternativos es suficiente para eliminar el virus. Igualmente se considera que la cloración por electrólisis salina es un método de desinfección eficaz.

Puesto que la persistencia del virus en aerosoles infectados es de varias horas, su depósito por acción de la gravedad sobre superficies accesibles es lo que puede dar lugar a la transmisión al ser adquiridas indirectamente por contacto con elementos del entorno inmediato u objetos utilizados por personas infectadas (54). Por tanto, son estas zonas comunes las que deben ser vigiladas y desinfectadas con frecuencia.

En cuanto a la situación en ríos y playas, el problema podría provenir de las aguas residuales no tratadas. Según la bibliografía existente, se considera que, aunque el virus se excreta en grandes cantidades en heces, existe todavía relativamente escasa evidencia sobre su infectividad. Sin embargo, dicha posibilidad no se puede descartar totalmente porque hay estudios en los que se describe la presencia de virus infeccioso en muestras de heces de pacientes con COVID-19. La baja probabilidad de encontrar virus infecciosos en las aguas residuales tratadas, sumado a la dilución en grandes masas de agua disminuye aún más el riesgo. Esto implica que la fracción que pueda alcanzar en el mar o en los ríos es reducida. Aún sin datos de la persistencia del SARS-CoV-2 en agua de mar, el efecto de dilución y de la presencia de sal, son factores que contribuyen a la disminución de la carga viral y a su inactivación (por analogía a lo que sucede con virus similares). Sin embargo, se debe tener especial precaución en zonas de agua remansada como pequeñas pozas, lagunas, etc., especialmente si se sospecha que pueden recibir aguas residuales o gran cantidad de bañistas.

Volviendo a instalaciones en entornos artificiales, el agua de balnearios o instalaciones de aguas medicinales deben tener el mismo tratamiento de desinfección que las aguas de baño en piscinas, y en cuanto a sus zonas comunes exteriores deben observar las mismas medidas de precaución. Se puede añadir que en aquellos casos en los que el ambiente de las instalaciones se mantiene a temperaturas elevadas, como en el caso de las saunas y los baños de vapor, la alta temperatura (> 60 °C) debe reducir la supervivencia del virus.

El uso correcto de los agentes desinfectantes habituales en el tratamiento de las aguas destinadas al baño garantiza su idoneidad.

3.1.6. Métodos de desinfección: aire, agua y superficies

Autores: Antonio Chica, Alicia de Andrés y Carlos Prieto

Las recomendaciones dirigidas a la desinfección de superficies para eliminar las posibilidades de permanencia del virus son especialmente importantes, por tanto, en los centros hospitalarios, pero tampoco hay que descuidarse en otros ámbitos. En el artículo ¿Qué sabemos de la transmisión del SARS-CoV-2 en superficies? en la revista Muy Interesante (55), el Dr. J. M. Lagarón (IATA-CSIC) explica: "En condiciones normales, en una habitación donde alguien haya estornudado o tosido fuerte, esas gotículas que llevan el virus van a acabar aterrizando si no se renueva el aire. Cuando se depositan sobre una superficie tienen tiempos de vida razonablemente altos, generalmente de días. Por eso, es importante desinfectar las superficies, especialmente aquellas en las que hay

54 / Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. World Health Organization. Scientific Brief. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

55 / González, V. ¿Qué sabemos de la transmisión del SARS-CoV-2 en superficies?. Muy Interesante. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.muyinteresante.es/salud/articulo/que-sabemos-de-la-transmision-del-sars-cov-2-en-superficies-231593162465>

una elevada circulación de gente. Por ejemplo, los carros de los supermercados, si estás infectado vas a dejar el virus ahí y la siguiente persona que lo use va a entrar en contacto.

Los métodos de desinfección habituales basados en la limpieza de superficies con líquidos son bien conocidos y homologados para su uso contra SARS-CoV-2 (56). Sin embargo, hay casos en los que no es posible su utilización o no es suficiente, por lo que se han investigado otras alternativas como los plasmas (ozono) y la radiación ultravioleta. La necesidad de promover la reutilización de equipos de protección para la población, como mascarillas o guantes, es acuciante no sólo por posibles momentos de escasez sino también por el impacto ambiental que supone desechar el volumen que se consume de estos elementos en el mundo.

3.1.6.1. Desinfección con ozono

La exposición al ozono es conocida como una potente desinfección frente a un gran número de virus. Entre estos se encuentran, por ejemplo: Influenza, Herpes simplex virus, Rhinovirus, Adenovirus, Mouse Coronavirus, yellow fever virus, Vesicular Stomatitis Virus, Vaccinia virus) y actualmente se encuentra en estudio su acción sobre SARS-CoV-2. El ozono puede utilizarse para la desinfección de superficies, de aguas y también del aire de una habitación o una cámara. Sin embargo, la toxicidad del ozono es un criterio muy importante a considerar cuando su uso está destinado a plantas de procesamiento de alimentos. En el trabajo de revisión (57), se reporta como la toxicidad del ozono depende de la concentración y la duración de la exposición (58). La Administración Federal de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) en EE. UU. y el Ejecutivo de Salud y Seguridad en el Reino Unido (59) especifican el límite de exposición permisible actual de 0.1 ppm al ozono para la exposición continua en el ambiente del lugar de trabajo durante un día de 8 h / 40 h semana y 0.3 ppm por un período de 15 minutos, que no debe excederse más de cuatro veces por día (60). Incluso si la baja concentración de ozono no es muy tóxica (61) la exposición a 0.1 1.0 ppm puede provocar síntomas como dolor de cabeza, sequedad de garganta, irritación del sistema respiratorio y ardor en los ojos, mientras que la exposición a 1.0 100 ppm puede provocar cansancio y pérdida de apetito (58). Por lo tanto, la presencia de dispositivos tales como respiradores y sistemas para la detección y destrucción de ozono en las instalaciones de procesamiento de alimentos se consideran de extrema importancia para la seguridad de los trabajadores (62).

En un trabajo reciente, pero anterior a la pandemia de COVID-19 (63) se estudia como el tratamiento con ozono es una barrera efectiva contra los patógenos virales, por lo que es una parte integral de muchos trenes de tratamiento de aguas y aguas residuales. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con ozono sigue siendo difícil de controlar, debido a la falta de métodos para rastrear la inactivación del virus en tiempo real. El objetivo de este trabajo fue identificar proxies fáciles de medir para monitorear la inactivación de virus durante el tratamiento de agua y aguas residuales por ozono. Los proxies considerados fueron la disminución de la absorbancia UV

56 / Ministerio de Sanidad. Productos virucidas autorizados en España. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Listado_virucidas.pdf

57 / Baggio, A., Marino, M., Innocente, N. et al. Antimicrobial effect of oxidative technologies in food processing: an overview. *Eur Food Res Technol.* 2020;246:669–692. <https://doi.org/10.1007/s00217-020-03447-6>

58 / Pascual, A., Llorca, I., Canut, A. Use of ozone in food industries for reducing the environmental impact of cleaning and disinfection activities. *Trends Food Sci Technol.* 2007;18:29–35. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2006.10.006>

59 / Ozone: health hazards and precautionary measures. Guidance Note EH38, 3rd edn. Health and Safety Executive (HSE). [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.hse.gov.uk/pubns/eh38.pdf>

60 / Karaca, H., Velioglu, Y.S. Ozone applications in fruit and vegetable processing. *Food Rev Int.* 2007;23(1):91–106. <https://doi.org/10.1080/87559120600998221>

61 / Bartlett, D., Faulkner, C.S., Cook, K. Effect of chronic ozone exposure on lung elasticity in young rats. *J Appl Physiol.* 1974;37(1):92–96. <https://doi.org/10.1152/jappl.1974.37.1.92>

62 / Khadre, M.A., Yousef, A.E., Kim, J.G. Microbiological aspects of ozone applications in food: a review. *J Food Sci.* 2001;66(9):1242–1252. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2001.tb15196.x>

63 / Wolf, C., Pavese, A., von Gunten, U., Kohn, T. Proxies to monitor the inactivation of viruses by ozone in surface water and wastewater effluent. *Water Res.* 2019;166:115088. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115088>

a 254 nm (UV254) y la carbamazepina (CBZ), un micropoluyente orgánico ubicuo con una tasa de disminución constante similar a la de los virus humanos. Los proxies, así como la inactivación de dos virus (MS2 coliphage y coxsackievirus B5) se midieron en aguas superficiales y en un efluente secundario de aguas residuales en función de la dosis específica de ozono (mgO₃ / mg de carbono orgánico disuelto). La inactivación del virus fue rápida en ambas matrices, pero fue más eficiente en aguas superficiales. Esta tendencia también fue evidente cuando se evaluó la inactivación en función de la exposición al ozono para dar cuenta de la diferente demanda de ozono de los dos tipos de agua. Ambos proxies, así como la dosis específica de ozono, se correlacionaron con la inactivación del virus. Las correlaciones solo dependían débilmente de las especies de virus, pero, con la excepción de la reducción de CBZ, diferían entre los dos tipos de agua. Finalmente, se establecieron relaciones predictivas utilizando modelos de poder bayesianos, para estimar la inactivación del virus en base a la medición de un proxy. Los modelos se aplicaron luego para estimar la inactivación de MS2 en un reactor de ozono a escala piloto que trata las aguas superficiales del lago de Zúrich. Todos los proxies arrojaron buenas estimaciones de la inactivación real de MS2 en la planta piloto, lo que indica que las relaciones de inactivación proxy establecidas en el laboratorio también se pueden aplicar a los reactores de flujo continuo. Este estudio confirma que el ozono es un desinfectante altamente eficaz para los virus tanto en aguas superficiales como en aguas residuales, y que la reducción de UV254 y CBZ puede usarse para rastrear la inactivación de virus durante el tratamiento de agua y aguas residuales.

Las tecnologías basadas en cámaras de plasma (gas ionizado, como por ejemplo para producir ozono), tienen un papel importante en la desinfección de material médico y también pueden tenerlo para las mascarillas permitiendo su reciclado. Recientemente se han presentado resultados preliminares interesantes en la American Physical Society's Gaseous Electronics Conference (octubre 2020) sobre la capacidad de descontaminación que ofrecen estas tecnologías. Como ejemplo, se demostró que mascarillas sometidas a un ciclo de 90 minutos en una cámara con un plasma de baja temperatura permite eliminar el 99.9 % de patógenos, incluido el SARS-CoV 2, manteniendo las propiedades de filtración de algunas de las mascarillas FP2 probadas (64). En otra presentación se mostró un sistema de esterilización portátil y extraordinariamente barato y sencillo. Mientras que hasta ahora se emplea el ozono en sistemas pasivos (cámaras con ozono), mediante un diseño que incluye la circulación convectiva forzada de un flujo de ozono continuo, la eficiencia de esterilización aumenta en un 400 % tanto para bacterias y hongos como para virus (65).

3.1.6.2. Desinfección con radiación ultravioleta

Como se recoge en el 'Informe sobre utilización de la radiación ultravioleta (UVC) para desinfección' publicado en Digital CSIC (66), el uso de radiación ultravioleta en el rango entre 220 y 280 nm, dentro del llamado UVC, es común para la desinfección microbiana en muchos ámbitos desde hace ya muchos años. Su eficacia radica en que coincide con la región espectral de absorción del ARN y del ADN (alrededor de 260nm) así como la de los lípidos y de algunos amino-ácidos (190 nm y 280 nm).

Existen numerosos estudios sobre la correlación entre dosis y tiempo de irradiación y la reducción de la concentración de distintos virus, bacterias y hongos in vitro para distintas longitudes de onda dentro del rango del UVC (de 100 a 280 nm, es decir de 12.4 a 4.43 eV), así como en los rangos UVB (280-315 nm) y UVA (315-400 nm). Se reportan reducciones de más de 5 órdenes de magnitud (5 Log) de la concentración de estos microorganismos con fluencias típicamente en el rango 1-200 mJ/cm², demostrando que, en el caso de los virus, el UVC es el más adecuado.

64 / Fighting pandemics with plasma. GEC20 Meeting of The American Physical Society

65 / DBD produced ozone in forced convection as a facemask sterilizer JOSEPH SCHWAN, TROY ALVA, GIORGIO NAVA, CARLA BERROSPE RODRIGUEZ, JOSHUA MORGAN, JUSTIN CHARTRON, LORENZO MANGOLINI. GEC20 Meeting of The American Physical Society

66 / De Andrés, A., Prieto de Castro, C., Usera, F. Informe sobre utilización de la radiación ultravioleta (UVC) para desinfección. Digital CSIC. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/216311>

Para estos estudios se emplean distintas lámparas e incluso radiación sincrotrón. La banda de absorción del ADN y la del ARN coincide con las emisiones de distintas lámparas (222 nm para KrCl, 254 nm para Hg y 280 nm de XeBr). Por otro lado, el espectro de emisión de las lámparas de xenon pulsadas (67) presenta varios picos en el rango de interés y gran eficacia de inactivación de patógenos. Existen ya lámparas LED con emisiones en el rango 255 a 280 nm aunque por el momento con menor eficiencia que las fluorescentes. Esto es debido a que las fuentes LED en el UV están aún en desarrollo, y hasta la actualidad, las existentes en el mercado emiten una menor intensidad lumínica que las lámparas fluorescentes.

Se ha reportado recientemente la ventaja de utilizar radiación UVC lejana, en el rango 207-222 nm, debido a que, a diferencia del rango habitual en torno a 260 nm, esta radiación no es dañina para la piel ni los ojos. La luz UVC lejana (207-222 nm) elimina más eficazmente el virus de la gripe en el aire. También se inactivan en un 99,9% los coronavirus humanos transmitidos por el aire (alfa HCoV-229E y beta HCoV-OC43) con dosis de 1,7 y 1,2 mJ / cm² en aerosol, respectivamente. Debido a similitud de los coronavirus humanos se espera una eficacia similar en el caso del SARS-CoV-2 (68). Basados en sus resultados indican que manteniendo la dosis reglamentaria actuales de exposición continua a UVC lejana (~ 3 mJ / cm² / hora) en lugares públicos ocupados, la inactivación viral sería del ~ 90% en unos 8 minutos, llegando al 99,9% en 25 minutos.

La región espectral en el rango de 200 a 10 nm, denominada ultravioleta de vacío, resulta de poca aplicación para la desinfección de salas o espacios amplios pues la propagación de la radiación de longitudes de onda inferiores a 200 nm (energías > 6.2 eV) es fuertemente absorbida por el aire y por tanto su propagación es muy limitada. Por el contrario, el agua pura presenta una buena transparencia para longitudes de onda superiores a 200 nm, por lo que no altera la eficiencia del proceso y permite su empleo en la desinfección de aguas superficiales. Sin embargo, la presencia de partículas en suspensión y de microorganismos ocultos en las partículas, así como la agregación de los microbios o esporas presentes en el agua reducen la eficacia (69). De forma similar las partículas en suspensión en el aire también bloquean la acción de la radiación UVC empleada para reducir la carga microbiológica en una sala (por ejemplo, un quirófano). En realidad, la eficacia de la sanitización de área mediante luz UV es un proceso que es inseguro si previamente no se hace un estudio de puntos críticos y una desinfección manual sobre dichos puntos. Todo esto es debido a que la radiación UV, especialmente la UVC, no es penetrante, porque es fuertemente absorbida por casi cualquier material y por tanto se extingue en pocas micras. Por tanto, cualquier partícula genera sombras que limitan o reducen de forma significativa su efecto germicida.

Como se ha indicado, hay numerosas publicaciones de este tipo enfocadas al estudio de diversos virus, incluido el SARS-CoV-1 (70), pero son escasos para el SARS-CoV-2. Sin embargo, aunque hay variaciones en cuanto a dosis y tiempos necesarios para inactivar los distintos virus, la variabilidad es suficientemente moderada como para considerar que la eficiencia para el SARS-CoV-2 no será muy diferente a otros coronavirus y así se ha confirmado recientemente. En un trabajo (71) se han estudiado los efectos viricidas de la irradiación UV-C sobre el SARS-CoV-2 y fueron evaluados experimentalmente para diferentes dosis de iluminación y concentraciones de virus (1000, 5, 0.05 MOI). Tanto la inactivación del virus como la inhibición de la replicación se investigaron en

67 / Stibich, M., Stachowiak, J. The microbiological impact of pulsed xenon ultraviolet disinfection on resistant bacteria, bacterial spore and fungi and viruses. *South African Journal of Infectious Disease*. 2016;31(1):12-15. [10.4102/sajid.v31i1.103](https://doi.org/10.4102/sajid.v31i1.103).

68 / Manuela Buonanno, David Welch, Igor Shuryak & David J. Brenner "Far-UVC light (222 nm) efficiently and safely inactivates airborne human coronaviruses" *Scientific Reports* (2020) 10:10285 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67211-2>

69 / Linden, Karl G., Sobsey, Mark D. Report: Effectiveness of UV Irradiation for Pathogen Inactivation in Surface Waters. [Internet]. EPA Grant Number: R829012, 2001-2005. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncer/_abstracts/index.cfm/fuse-action/display.abstractDetail/abstract/1128

70 / Darnell, M. E., Taylor, D. R. (2006). Evaluation of inactivation methods for severe acute respiratory syndrome coronavirus in noncellular blood products. *Transfusion*. 2006;46(10), 1770-1777. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00976.x>

71 / Bianco, A., Biasin, M., Pareschi, G. et al. UV-C irradiation is highly effective in inactivating and inhibiting SARS-CoV-2 replication. *medRxiv* 2020.06.05.20123463 <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20123463>. (version posted June 7, 2020).

función de estos parámetros de dosis y concentración. A una densidad de virus comparable a la observada en la infección por SARS-CoV-2, una dosis de UV-C de solo 3.7 mJ/cm² fue suficiente para lograr una inactivación de 3 log, y se observó una inhibición completa de todas las concentraciones virales con 16.9 mJ/cm². Asimismo, otro estudio demuestra que el virus SARS CoV-2 es efectivamente altamente sensible al UVC. Muestras con una alta carga viral, 5x 10⁶ TCID₅₀/mL, fueron totalmente inactivadas en 9 minutos de exposición con una dosis de 1,048 mJ/cm². Sin embargo, la radiación UVA es poco eficaz, incluso después 15 minutos (72). Estos resultados son importantes para el desarrollo de nuevos métodos de esterilización para contener la infección por SARS-CoV-2.

Existen numerosos dispositivos comerciales enfocados a la esterilización de instrumental y superficies en hospitales y otros, de uso más general, se están desarrollando intensamente desde el comienzo de la pandemia del SARS-CoV-2. Resulta muchas veces difícil evaluar la adecuación a cada caso de los equipos comerciales, pues la información que proporciona el fabricante en cuanto al tipo de lámpara (longitudes de onda de la luz UV emitida y su potencia e irradiancia) para poder conocer su eficacia en función de la distancia a la superficie que se pretende desinfectar, es en general escasa y casi siempre insuficiente. Un caso particular es el dispositivo propuesto por XENEX (73), (Xenex Disinfection Services, Texas, USA) para el que presentaron un estudio (67) realizado en el CNB-CSIC sobre los virus MERS-CoV, VV y IBDV en medio líquido utilizando suero fetal bovino (BSA). El efecto de la radiación UVC indicaba una eficacia reducida en cuanto a la desinfección. Sin embargo, para evitar el efecto de apantallamiento de la radiación se utilizó el Virus de la Estomatitis Vesicular (VSV) depositado en una superficie seca (en la cual mantiene su capacidad infectiva durante largos periodos de tiempo). En este caso, la reducción del título viral a partir de 5 minutos de exposición fue completa, demostrando la elevadísima eficacia germicida del dispositivo. Respecto a la escasa eficacia observada sobre virus en solución BSA, en la actualidad se desarrollan experimentos en el CNB-CSIC para tener datos en otros medios líquidos y en breve se dispondrá de resultados extrapolables al entorno urbano.

Están apareciendo en el mercado numerosos equipamientos específicamente enfocados al SARS-CoV-2 para la desinfección de los aerosoles que puedan estar suspendidos en el aire de habitaciones y recintos o para las superficies que puedan estar expuestas al virus a través de las gotículas. En 2020 se han presentado varias propuestas para la desinfección de aviones como el equipo GermFalcon de la empresa Dimer UVC que usa lámparas de mercurio que debería aplicarse en la cabina y los baños antes de cada vuelo (74).

Recientemente, la empresa Xenex (EEUU) ha reportado un estudio de su robot basado en lámparas pulsadas de xenon UVC (75) indicando una reducción de la presencia de SARS-CoV-2 de cuatro órdenes de magnitud (4 Log) en apenas dos minutos (reivindica ser la primera y única tecnología probada para la desinfección de

72 / Christiane Silke Heilingloh et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. *American Journal of Infection Control* 48 (2020) 1273–1275

73 / CECLE. El Sistema de desinfección hospitalaria XENEX, finalista de los Premios Europeos de Limpieza e Higiene 2017. *Revista Limpiezas*. [Internet]. 2017 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: https://www.revistalimpiezas.es/actualidad/el-sistema-de-desinfeccion-hospitalaria-xenex-finalista-de-los-premios-europeos-de-limpieza-e-higiene-2017_20171205.html

74 / Moore, Samuel K. Flight of the GermFalcon: How a Potential Coronavirus-Killing Airplane Sterilizer Was Born. *IEEE Spectrum*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://spectrum.ieee.org/tech-talk/aerospace/aviation/germfalcon-coronavirus-airplane-ultraviolet-sterilizer-news>

75 / Xenex LightStrike Robot Destroys SARS-CoV-2 (Coronavirus) in 2 Minutes; First & Only UV Disinfection Technology Proven to Deactivate COVID-19 Virus. XENEX Disinfection Services. [Internet]. 2020 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: <https://www.xenex.com/resources/news/xenex-lightstrike-robot-destroys-sars-cov-2-coronavirus-in-2-minutes/>

SARS-CoV-2). La validación ha sido efectuada en los laboratorios del Texas Biomedical Research Institute (76). La empresa CLECE comercializa el robot de desinfección por xenón pulsado LightStrike de Xenex (77) y sigue colaborando en su desarrollo con el laboratorio de CNB-CSIC. Sin embargo, estas pruebas de laboratorio, no son directamente extrapolables a las situaciones reales por lo indicado anteriormente referente a las sombras que se pueden producir.

El CNB-CSIC está planeada la realización de experimentos para la validación de varias propuestas de utilización de distintos rangos de luz UV (rango de 220 nm, UV solar, UVC) para diferentes aplicaciones, como, por ejemplo, UVC en la desinfección de las cintas de las escaleras mecánicas y también para la verificación de nuevos equipamientos comerciales (Xenex y robot diseñado por la empresa Matachana).

También hay numerosos estudios sobre la eficiencia, en general usando lámparas pulsadas de xenon, para la desinfección germicida de distintas superficies, tanto poyatas y mesas como pequeños objetos, en distintas ubicaciones en los hospitales, desde UCIs a salas de cambio (vestuarios), demostrando una importante mejora en la desinfección con repercusión en la reducción de contagios. En general se considera que este método no debe sustituir la limpieza con desinfectantes standard sino combinarse con ellos (78).

En cualquier caso, los equipos de desinfección por UVC deben ser utilizados por personal especializado pues la radiación en torno al pico de absorción del ADN y ARN (260 nm) es seriamente dañina para los seres vivos y en particular para las personas. En el caso de la desinfección de salas, aviones, vagones de tren o metro, ésta debe realizarse en ausencia de personas. Por otra parte, la actuación no es selectiva, es decir, que se puede dañar indiscriminadamente cualquier tipo de bio-molécula.

Para resumir, la inactivación de patógenos, incluidos los coronavirus y en particular el SARS-CoV-2, es muy eficiente mediante UVC, sin embargo, tiene varios problemas que hay que tener en cuenta:

- La penetración de esta radiación es muy reducida en casi todos los materiales por lo que se realiza una limpieza muy superficial.
- Cualquier partícula, como por ejemplo el polvo, da lugar a sombras que protegerán al virus.
- La rugosidad de las superficies puede dar lugar a sombras.
- La banda C de la luz ultravioleta (UVC) es una radiación que el ojo humano no detecta y que, sin embargo, es perjudicial por lo que puede dar lugar a accidentes en caso de mal uso. Durante el proceso de irradiación, no debe estar presente ninguna persona. Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, hay estudios que indican que la radiación en el rango 207-222 nm no es dañina y permite su uso en lugares ocupados por debajo de las dosis reglamentadas, resultando eficiente en la inactivación de patógenos.

76 / Tested efficacy of the Xenex LightStrike Robot against SARS-CoV-2. Texas Biomedical Research Institute. [Internet]. 2020 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: <https://www.txbiomed.org/coronavirus/coronavirus-covid-19-research-projects/>

77 / La tecnología de desinfección Xenex, única certificada para acabar con el coronavirus. El Español. [Internet]. 2020 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: https://www.elespanol.com/ciencia/tecnologia/20200514/tecnologia-desinfeccion-xenex-unica-certificada-acabar-coronavirus/489451417_0.html

78 / Casini, B., Tuvo, B., Cristina, M.L. et al. Evaluation of an Ultraviolet C (UVC) Light-Emitting Device for Disinfection of High Touch Surfaces in Hospital Critical Areas. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(19),3572. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193572>

Por tanto, se puede concluir que el uso de radiación UV en el rango 220-270 nm es muy adecuado para la desinfección de microorganismos y de virus presentes en el aire, y en superficies lisas y sin partículas. Se debe prestar especial atención a las sombras producidas por cualquier objeto (incluso microscópico) que evite la llegada de la radiación sobre la superficie a desinfectar. La combinación con métodos tradicionales de desinfección es necesaria en zonas de alta contaminación.

En definitiva, la concepción y desarrollo de nuevos equipamientos diseñados para la desinfección mediante la combinación de irradiación ultravioleta con otros métodos (ozono, aspiración mecánica...) resulta muy interesante para una desinfección completa de superficies inaccesibles por desinfectantes líquidos.

En cuanto a las superficies de alto grado de manipulación, sería recomendable la utilización preferente de materiales con superficies viricidas, pero también existen métodos avanzados basados en ozono y en irradiación con luz ultravioleta que pueden resultar imprescindibles en los casos en los que los métodos tradicionales con productos líquidos no puedan ser utilizados.

3.2. Protección específica de las mucosas frente a la entrada del SARS-CoV-2

Autoras: M^a Luisa Coderch, Julia Revuelta y Lara Lloret

Además del distanciamiento social, la única protección corporal utilizada para la contención de la pandemia ha sido el uso de mascarillas y otros elementos de defensa para no entrar en contacto físico con las gotículas y aerosoles que transportan el virus. Sin embargo, teniendo en cuenta que las vías de entrada del SARS-CoV-2 son las mucosas nasales y bucales (con una tasa de replicación del virus de hasta 10 veces superior en la mucosa nasal con respecto a su tasa de replicación en los alvéolos pulmonares), la protección de las mucosas nasales y bucales adquiere un enorme interés.

En este sentido, la búsqueda de formulaciones asépticas para garganta, nariz y ojos y, por otro, el aumento del efecto barrera de sus mucosas disminuyendo su permeabilidad para minimizar o prevenir la penetración del SARS-CoV-2 son objeto de investigación científica en la actualidad para frenar el contagio en esa primera etapa. El desarrollo de nuevas formulaciones obtenidas en investigaciones en curso hará posible una reducción de las infecciones que puede llevar al control y erradicación de la epidemia.

En una evaluación virológica realizada a pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de Munich (79) se demostró que existía una alta tasa de replicación y de desprendimiento viral en la garganta durante la primera semana de síntomas. Se recogieron muestras de esputo que mostraron altos niveles de ARN viral, pudiéndose aislar partículas virales infecciosas tanto de los hisopos faríngeos como de las muestras de esputo. Este resultado es clave, ya que implica que el nuevo coronavirus no tiene que viajar a los pulmones para replicarse y que la cavidad bucofaríngea puede funcionar como un reservorio de producción del virus. Esto significa que la transmisión se produce con más facilidad de lo que se pensaba inicialmente y que es posible que, tras un periodo de replicación masiva en la garganta en el que no se habría detectado ninguna irregularidad a nivel pulmonar, una enorme carga vírica llegue repentinamente a los pulmones o a otros órganos como la laringe o la tráquea, produciendo efectos devastadores en muy poco tiempo. Debido a las similitudes genéticas entre el nuevo virus y el virus original del SARS, los investigadores inicialmente habían asumido que, al igual que el virus del SARS, el nuevo coronavirus se dirigiría predominantemente a los pulmones haciendo así más difícil la transmisión de humano a humano. Sin embargo, estos estudios demostraron que el SARS-CoV-2 difiere bastante en cuanto a su tejido diana preferente, teniendo enormes consecuencias tanto para la transmisión como para la propagación del virus. Ante estos hechos, resulta evidente la importancia de reducir la carga viral en la lengua y en la cavidad bucofaríngea. Para ello se están estudiando actualmente el impacto de enjuagues con sustancias antisépticas como la clorhexidina, el peróxido de hidrógeno o la povidona yodada. El enjuague con peróxido de hidrógeno al 3% es útil en la prevención de las infecciones bucales y tiene también una acción antiviral. Recientemente, se ha demostrado que es eficaz en la eliminación de SARS-CoV-2 sobre superficies inanimadas. Por otra parte, la povidona yodada es un antiséptico reconocido y su aplicación nasal está siendo valorada en la prevención de infecciones por SARS-CoV-2. Una de las ventajas de este tipo de sustancias es que ya son utilizadas de manera regular por odontólogos con lo que su utilización a nivel oral está ya establecida. En el estudio coordinado por el CSIC (después de alguna sugerencia del Dr. Javier Xercavins) en el ámbito clínico, los enfermos de COVID-19 están divididos en tres grupos: a uno de los grupos se les hace realizar enjuagues con peróxido de hidrógeno, a otro con povidona yodada y al tercer grupo se le utiliza como control, por lo que no deben realizar ningún enjuague. En todos los pacientes se determina la carga viral de SARS-CoV-2 por PCR cuantitativa en el frotis nasofaríngeo al ingreso, a las 48 horas de finalizar los enjuagues y a los 7 días del primer frotis.

79 / Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581,465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

La recogida de datos ha finalizado para el estudio con povidona yodada, no observándose que se produjera una disminución significativa en la carga viral respecto de los controles. Los estudios con agua oxigenada todavía están llevándose a cabo. Estudios preliminares (80) apuntan a que el uso de enjuagues bucales con antisépticos ayudaría a disminuir la carga viral in vitro. En el caso de la povidona, no se ha podido confirmar esta reducción in vivo.

Otra posible estrategia para evitar una alta tasa de replicación y de desprendimiento viral en la garganta sería proporcionar una capa de protección a la mucosa.

Resultados recientes de distintos grupos de investigación indican que, igual que otras familias de virus, el SARS-CoV-2 utiliza carbohidratos presentes en la superficie de las células epiteliales para adherirse y progresar en la infección (81). Se propone que el virus se adhiere a polisacáridos de la superficie celular (sulfatos de heparano) a través de la proteína espiga (S), situada en la envoltura viral. Esta sería una etapa previa a la unión de la proteína espiga (S) al receptor celular ACE2. En este contexto, resultados recientes han demostrado que la proteína espiga (S) tiene una alta afinidad por la heparina (82), un polisacárido de la familia de los sulfatos de heparano que está altamente sulfatado y que se emplea ampliamente en clínica como anticoagulante. También se ha descrito recientemente que dicho polisacárido, la heparina, es capaz de inhibir la infección de SARS-CoV-2 en cultivos celulares (83). Estos resultados apoyan un modelo de unión y entrada del SARS-CoV-2, donde el virus emplea HS como moléculas de adhesión aumentando la densidad del virus en la superficie celular y facilitando la interacción entre la proteína S, el principal mediador de la entrada viral y su receptor celular, el ACE2 (84).

El objetivo de la investigación sería desarrollar un spray basado en polisacáridos miméticos de los sulfatos de heparano. Estos miméticos se unirían a la proteína espiga (S) del virus y actuarían, de este modo, como una trampa señuelo, evitando que el virus se adhiriera a las células epiteliales y, por tanto, frenarían el proceso de infección. Además, los polisacáridos sulfatados tienen excelentes propiedades mucoadhesivas, lo que facilitará que tras la aplicación del spray se unan a la mucosa formando una capa viscosa y de acción prolongada en el tiempo. De este modo, las partículas de virus que lleguen a la garganta quedarían atrapadas en dicha capa protectora y, como consecuencia, perderían capacidad infectiva. Incluso en el caso de que la infección ya haya comenzado, las partículas virales provenientes de la replicación en la célula infectada quedarán también atrapadas en la barrera formada por los polisacáridos sulfatados, evitando así que nuevas células se infecten, inhibiendo la propagación de la infección hacia la zona pulmonar y disminuyendo, por consiguiente, la gravedad de la infección.

Esta estrategia está avalada por datos clínicos que demuestran que la administración de un spray de carragenano, un polisacárido sulfatado, conduce a una reducción significativa de la carga viral y previene nuevas infecciones para el virus de la gripe.

80 / Herrera, D., Serrano, J., Roldán, S., Sanz, M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?. *Clin Oral Investig.* 2020;24(8):2925-2930. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2>

81 / Hao, W., Ma, B., Li, Z., Wang, X., Gao, X., Li, Y., Qin, B., Shang, S., Cui, S., Tan, Z. Binding of the SARS-CoV-2 Spike Protein to Glycans. *Science Bulletin* 2021; doi: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2021.01.010>

82 / Zhang, Q., Chen, C.Z., Swaroop, M., Xu, M., Wang, L., Lee, J., Wang, A.Q., Pradhan, M., Hagen, N., Chen, L., Shen, M., Luo, Z., Xu, X., Xu, Y., Huang, W., Zheng, W., Ye, Y. Heparan sulfate assists SARS-CoV-2 in cell entry and can be targeted by approved drugs in vitro. *Cell Discov.* 2020, 6(80) <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00222-5>

83 / Mycroft-West, C.J., Su, D., Pagani, S., Rudd, T.R. et al. *Thromb Haemost* 2020; 120(12): 1700-1715 DOI: 10.1055/s-0040-1721319

84 / Clausen, T.M., Sandoval, D.R., Spliid, Ch.B., Pihl, J. et al. *Cell* 2020; 183(4): 1043-1057. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.033

Es ampliamente conocida la permeación del SARS-CoV-2 a través de la mucosa nasal u oral en contraste con la baja penetración a través del tejido queratinizado, del estrato córneo de la piel. Esto se debe principalmente a la diferente composición de lípidos y las estructuras de empaquetamiento que forman. Se ha demostrado que, para la piel, el principal determinante de la función de barrera es el contenido de lípidos del estrato córneo epidérmico, en lugar del grosor o el número de capas de corneocitos presentes. En el estrato córneo de la piel, las ceramidas, los ácidos grasos y el colesterol son los lípidos principales que determinan la barrera de permeabilidad. La mucosa oral consiste en tejido conectivo conocido como lámina propia cubierta por un epitelio escamoso estratificado. La mucosa oral está cubierta por un epitelio estratificado, muy similar en su patrón de maduración al de la piel, que proporciona una barrera contra el insulto por sustancias endógenas o exógenas presentes en la cavidad oral y también evita la pérdida de material del tejido subyacente. Se puede encontrar diversidad morfológica, que va desde regiones de mucosa ortoqueratinizada a mucosa no queratinizada.

En general, se acepta que la resistencia a la difusión de la mucosa oral / nasal se asocia principalmente con los lípidos intercelulares de las capas externas del tejido. La naturaleza del material intercelular será, por lo tanto, un determinante importante de la permeabilidad del epitelio oral. En los epitelios orales queratinizados, los componentes lipídicos presentes son similares a los de la epidermis; Los componentes principales son los lípidos neutros, que consisten principalmente en ceramidas y acilceramidas y se derivan de las laminillas de los gránulos de recubrimiento de membrana. El epitelio de las regiones orales no queratinizadas no contiene acilceramidas o acilglicosilceramidas y pequeñas cantidades de ceramida, sino cantidades relativamente altas de glicosilceramida. Las ceramidas están presentes solo en pequeñas cantidades en epitelios no queratinizados, no existe un mecanismo para convertir la glicosilceramida en ceramida, como ocurre en el epitelio queratinizado. También deben tenerse en cuenta otras características fisiológicas que distinguen los tejidos de la mucosa de la piel, como una vasculatura extensa, su superficie húmeda y la presencia de moco. Los tejidos de la mucosa están cubiertos de moco, que tiene carga negativa, y contiene grandes glicoproteínas denominadas mucinas. La mucosidad y la saliva juegan un papel importante durante la penetración y pueden contribuir a la capa de barrera de los tejidos de las mucosas.

Actualmente existe una investigación en marcha que tiene como objetivo reforzar la mucosa, aumentar su efecto barrera, disminuir su permeabilidad para rebajar o prevenir la penetración de SARS-CoV-2, otros virus e incluso contaminantes, toxinas, etc. Por el momento se han optimizado dos metodologías para estudiar la absorción y permeación acuosa a través de las membranas modelo de mucosa y/o mucosas. Se han obtenido diferentes formulaciones basadas en lípidos similares a los presentes en otros tejidos queratínicos que aplicadas a las membranas y/o mucosas disminuyen la permeación acuosa, para prevenir la entrada de virus o contaminantes en la mucosa. Se están sintetizando modelos de virus para ser aplicados en las mucosas modificadas y estudiar su permeabilidad. Los estudios de cinética de absorción y permeación de la piel para evaluar la modificación de su permeabilidad a través de las mucosas permitirán un avance muy relevante. Probablemente esta innovación no proporcionará una protección completa, sin embargo, la disminución de la permeabilidad de alguna manera evitará parcialmente la penetración del virus a nivel sistémico. Esta innovación podría pertenecer a los estudios de resistencia al SARS-CoV-2 pudiendo proteger a las personas en general y en particular al sanitario de ser infectado por el SARS-CoV-2.

3.3. Proyectos en la temática transmisión y contención que se desarrollan en el CSIC

ESTUDIOS SOBRE VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS

PROYECTOS

IP/CENTRO

Gloria Sánchez Moragas (IATA)

Role of water in SARS-CoV-2 transmission [1, 13, 14]

IMPACTO

El proyecto lleva trabajando desde el inicio de la pandemia en: (i) determinar la presencia de SARS-CoV-2 potencialmente infeccioso en plantas de tratamiento de aguas residuales y (ii) verificar la eficacia de las prácticas actuales de desinfección del agua para la inactivación del coronavirus. El procedimiento de trabajo desarrollado ha demostrado su utilidad para anticipar el movimiento del virus en la población humana.

IP/CENTRO

Miguel Angel Bañares (ICP)

DEACTIVACIÓN DE COVID-19 EN EL AIRE EN RECINTOS CERRADOS [1]

El objetivo del proyecto es fabricar filtros catalíticos que inactiven el SARS-CoV-2 en ambientes cerrados. La investigación pretende deteriorar la estructura del virus que se acopla a las células para eliminar su capacidad infectiva. La estrategia consiste en dañar la membrana del virus por estrés oxidativo inducido por un filtro catalítico con nanopartículas. Esta tecnología podría revolucionar la prevención de enfermedades de transmisión por aerosoles, haciendo más seguros los hospitales, transportes y otros recintos cerrados.

IP/CENTRO

Pilar Domingo-Calap (I2SYSBIO)

Determinación de la posible ruta de transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2 [1]

Este proyecto pretende estudiar la ruta fecal-oral como forma potencial de transmisión del virus, lo cual tendría especial interés en áreas poco desarrolladas que carecen de adecuadas condiciones de saneamiento y alcantarillado.

IP/CENTRO

Antonio Alcamí (CBM)

Transmisión de SARS-CoV2 por el aire: detección en hospitales y tecnologías innovadoras [1, 2]

El objetivo del proyecto es desarrollar un mecanismo para detectar el virus en el aire de los hospitales. Se trata de averiguar cuánto virus hay en el aire y poder determinar en tiempo real si es peligroso. La técnica se basa en analizar la carga viral de los aerosoles presentes en entornos cerrados mediante un método que se podría describir como realizar una PCR al aire y que muestra los resultados en 48 horas. Este mecanismo, que podría estar listo a lo largo de 2021, se aplicaría también a otros espacios cerrados, como bares, restaurantes o el transporte público.

PROYECTOS

IP/CENTRO

**Pilar Domingo y Rafael Sanjuan
(UV-12SYSBIO)**

**Determinación de la presencia de
SARS-CoV-2 en muestras ambientales y
su potencial transmisión indirecta [2]**

IMPACTO

Análisis de la presencia del SARS-CoV-2 en muestras ambientales. Vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 en aguas residuales. Posible transmisión indirecta del SARSCoV-2

MECANISMOS DE CONTENCIÓN Y DESINFECCIÓN

PROYECTOS

IP/CENTRO

Jose Maria Lagarón (IATA)

**Development of Antiviral Biodegradable
FFP3 Multilayers for Protective Face
Mask Applications Based on Electrospun
Nanofibers [1, 13, 14]**

IMPACTO

El proyecto ha conseguido producir mascarillas EPI contra el SARS-CoV-2, a través de la empresa Bioinicia, spin-off del CSIC. Las mascarillas están hechas de nanofibras lo que aporta una filtración mecánica, a diferencia del material tradicional, Meltblown Polipropileno, hecho sobre todo en China, que aporta una filtración electrostática.

La filtración mecánica con nanofibras está reportada como más eficiente para parar aerosoles pequeños, ya que tienen un tamaño de poro más pequeño. El diámetro de fibra es 30 veces más fino que el de la fibra tradicional.

Actualmente hay cinco tipos de mascarilla en producción o comercializadas: dos EPIS con filtración nominal tipo FFP2 (CE covid-19, certificadas APPLUS+ según la norma EN149), una higiénica para niños de 6 a 9 años, y dos quirúrgicas para adultos, una de ellas con viricida (certificadas tipo IIR en AITEX).

IP/CENTRO

**Adolfo Fernandez; Belen Cabal
(CINN)**

**Erradicación de la transmisión por
contacto indirecto del SARS-CoV-2
mediante el desarrollo de superficies
antimicrobianas con aditivos
antimicrobianos inorgánicos [1]**

El proyecto pretende disminuir la transmisión de la enfermedad eliminando los depósitos del virus, presentes en diferentes tipos de superficies, minimizando así el riesgo de exposición. Para ello se han desarrollado superficies antimicrobianas y se valora su impacto en los sistemas de salud.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Paula Bosch (ICTP)

Textiles y recubrimientos poliméricos funcionales recargables con previsible actividad Anti-SARS-CoV-2 [1]

IMPACTO

Obtención de materiales con actividad virucida que inactivarán el SARS-CoV-2 en tiempos muy cortos, evitando el contagio mediante superficies. Se trabaja en la obtención de materiales económicos y fácilmente aplicables a grandes superficies, que sean recargables en su actividad virucida mediante un procedimiento sencillo. Los textiles podrán sustituir a los actualmente empleados como ropa de cama o batas. Mediante la aplicación de recubrimientos (pinturas, barnices) se persigue transformar materiales existentes en superficies virucidas. Los filtros podrán instalarse en conductos de acondicionamiento de aire y otros más sofisticados (respiradores).

IP/CENTRO

Teresa Moreno (IDAEA)

Evaluación de la presencia y de la eficiencia de desinfección de SARS-CoV-2 en superficies y aire de autobuses de transporte público [1, 14]

El transporte público es uno de los entornos cerrados más utilizados. El proyecto pretende determinar la carga vírica del aire y de las superficies de los autobuses y del metro. El estudio analiza la carga viral en el aire y en las barras, pulsadores y escaleras mecánicas, donde se recogen las muestras, que luego son analizadas mediante pruebas RT-PCR. El análisis del aire se realiza en muestras del interior de autobuses y trenes durante una jornada, y en fragmentos de filtros de aire acondicionado. Así mismo se evalúa el riesgo de infección individual para los pasajeros de un autobús debido a la presencia de una persona sin mascarilla infectada. Los resultados del proyecto permitirán evaluar la eficacia de los procesos de desinfección empleados en el transporte público, como los dispositivos de ozono y luz ultravioleta; y plantear nuevas medidas como el uso de sistemas germicidas.

IP/CENTRO

Fernando Usera (CNB)

Desarrollo y validación experimental de sistemas de esterilización y descontaminación para la inactivación del SARS-CoV-2 [1]

El laboratorio de nivel de contención biológica 3 (NCB-3) es la infraestructura clave del CNB para la realización de experimentos con el SARS-CoV-2. Además, el laboratorio participa en una serie de estudios en colaboración con entidades públicas y empresas que pretenden desarrollar y validar métodos de esterilización y descontaminación para la inactivación del SARS-CoV-2 en diferentes ambientes y superficies contaminadas.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse; [10] Fundación BBVA; [11] Junta de Andalucía; [12] Gobierno de Cantabria; [13] Agencia Valenciana de Innovación; [14] Empresas participantes

3.4. EL PAPEL DEL DIAGNÓSTICO FRENTE A LA PANDEMIA

Autores: Pilar Marco y César Fernández

El diagnóstico, junto a la terapia y las vacunas, constituye el tercer vértice de un triángulo esencial para reducir la morbilidad y la mortalidad causada por la enfermedad. A menudo, el papel del diagnóstico es pasado por alto, pero en la crisis sanitaria causada por el virus SARS-CoV-2 se ha puesto en evidencia como, a falta de vacunas y de tratamientos específicos, era una herramienta esencial para contener la pandemia (véase Cuadro de texto 3.1)

Cuadro de texto 3.1: Utilidad de los test

Los test son fundamentales para **identificar** las personas **infectadas**, tratarlas adecuadamente, si es posible, y **aislarlas** para reducir la propagación del virus.

Los test permiten determinar **cuando la infección ha terminado**, y tomar así decisiones como podría ser la interrupción del aislamiento, la vuelta al entorno laboral y el contacto con familiares y amigos de forma segura y en base a datos objetivos.

Los test son herramientas clave para **vigilar poblaciones vulnerables** y controlar que la infección no se transmita, mediante una detección temprana y eficaz de los infectados. *Grupos de personas que se ven obligadas a convivir durante largos periodos de tiempo en lugares cerrados (ej. residencias, escuelas, centros penitenciarios, etc.)*

Los test permiten identificar las **personas que han podido estar expuestas** al virus SARS-CoV-2 virus, proporcionando **información sobre su estado inmunológico de forma individual**, pero también a **nivel de la comunidad** (región, país, o a nivel mundial).

- **Los resultados de las pruebas diagnósticas son indicadores valiosos para conocer las tasas de contagio locales y nacionales, proporcionando datos objetivos para que las autoridades tomen decisiones y realicen las intervenciones adecuadas.**

Elaboración propia

3.4.1. Tipos de test

Podemos distinguir entre dos grandes grupos de test (véase Figura 3.1)

A. Test Víricos: detectan el virus SARS-CoV-2 y **son los que deben utilizarse para diagnosticar si existe o no infección**. Fundamentalmente, los hay de dos tipos

1. Test de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs, Nucleic acid amplification tests): Detectan el **material genético (RNA, Ribonucleic Acid)** del virus. Se basan en el uso de la técnica **RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)** para amplificar el material genético.

2. Test de Antígenos: Detectan **proteínas** estructurales del virus.

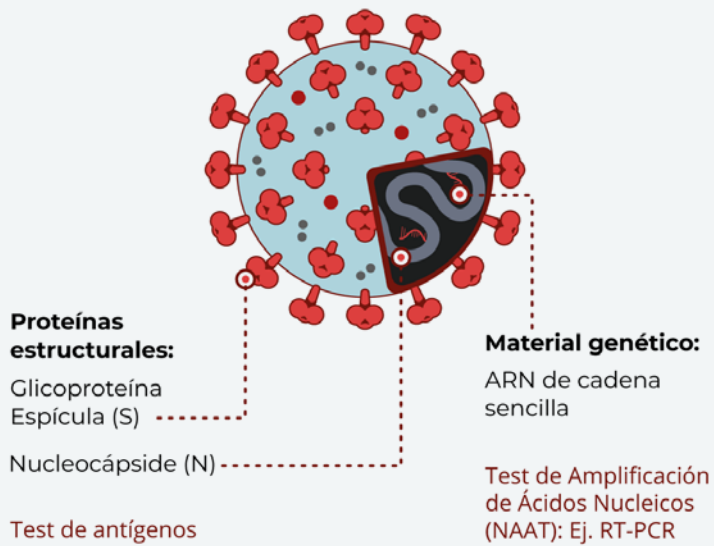
B. Test que detectan la respuesta del paciente: la infección induce una respuesta compleja en la que se incluye la activación del sistema inmunológico, lo cual produce la liberación de una serie de marcadores entre los que se incluyen los anticuerpos. Este tipo de tecnologías **no deben utilizarse para diagnosticar si hay infección, sino tan solo como respaldo de los Test Víricos, o para la vigilancia del estado inmunitario, ya sea a nivel individual o colectivo.**

Los Cuadros de Texto 3.2 y 3.3 proporcionan información sobre los diferentes escenarios de uso de estos test.

Tipos de test

Test Vírico

Detecta componentes (material genético o proteínas) estructurales del virus en nuestro organismo



Test Inmunológico

Detecta respuesta inmunológica del paciente



Figura 3.1. Principales tipos de test utilizados en el diagnóstico de la COVID-19 y las dianas que detectan. Mientras que los test víricos detectan material genómico o proteínas estructurales del virus, los test serológicos detectan los anticuerpos producidos por el huésped como respuesta a la infección. Elaboración propia.

Cuadro de texto 3.2. ¿A quién se le debe realizar un TEST SEROLÓGICO?.

Según recomendaciones de las principales agencias internacionales (WHO, ECDC, CDC, FDA), los test serológicos deberían ir dirigidos a:

Realizar una vigilancia serológica a nivel local, regional y nacional

Identificar a aquellos individuos que ya han tenido contacto con el virus

Como respaldo del diagnóstico con PCR. **No se recomienda el uso de pruebas de anticuerpos para el diagnóstico de infección aguda.**

- Hay una gran probabilidad de que este tipo de pruebas pueden dar un resultado negativo al inicio de la infección, pudiendo ser necesarias entre 1 y 3 semanas para conseguir una concentración suficientemente alta de anticuerpos (véase Figura 3).

Monitorizar el grado de inmunidad provocada por las diferentes vacunas

Otros posibles usos de estas técnicas podrían ser:

Apoyo a la tomar decisiones sobre si determinados individuos, que trabajan en entornos en los que pueden estar potencialmente expuestos al SARS-CoV-2 (por ejemplo, profesionales de la salud), pueden volver al trabajo por encontrarse protegidos frente a la infección. ***Esto solo sería posible si estuviera demostrado que la inmunidad adquirida, tanto de forma natural como por vacunación, es protectora.***

Estudios retrospectivos de diagnóstico post modum, para respaldar el resultado de las pruebas moleculares para mejorar su precisión diagnóstica.

Identificación de donantes convalecientes cuyo plasma se pudiera utilizar con fines terapéuticos en otros pacientes, combinándolos con pruebas de identificación de la capacidad de los anticuerpos para neutralizar el virus, además de para definir la concentración sérica de IgG adecuada para que un sujeto sea inmune.

Elaboración propia

3.4.2. Test de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs)

Los **ácidos nucleicos** son los componentes del material genético de las células y puede ser de dos tipos, ARN (ácido ribonucleico o ARN) o ADN (ácido desoxiribonucleico o ADN). En el caso del SARS-CoV-2, el material genético es ARN. Los **NAATs** son test utilizados para identificar pequeñas cantidades de ARN o ADN, pudiendo así, entre otras aplicaciones, identificar bacterias, virus u otros patógenos. Aunque hay diferentes clases de NAATs todos ellos se basan en el mismo principio. Es preciso conocer la secuencia de ácidos nucleicos del virus que se quiere detectar y en base a ello, preparar sondas complementarias (cebadores o primers), las cuales se unirán al material genético del virus, y bajo la acción de una enzima, será posible generar cientos de miles de copias, lo cual permitirá la detección del virus.

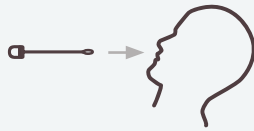
La más conocida y frecuentemente utilizada es la **RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction)**. Esta técnica, utiliza marcadores fluorescentes para detectar la presencia de material genético específico de cualquier patógeno, en este caso el virus SARS-CoV-2. La reacción en cadena de la **polimerasa (PCR)** es la encargada de amplificar (replicar) segmentos pequeños y bien definidos de ADN, pero previamente, la **transcriptasa inversa (RT)** convierte el ARN en ADN, lo cual constituye una etapa esencial para el caso de

los virus ARN como el SARS-CoV-2, porque sólo el ADN puede copiarse, o amplificarse mediante PCR (véase Figura 3.2). El diseño de los cebadores es clave para amplificar la secuencia del virus, ya que en el proceso de extracción del ARN se extrae también material genético del paciente y de otros microorganismos que habitan en nuestro organismo. En la RT-PCR en tiempo real, la amplificación de ADN se controla a medida que avanza la reacción de PCR. Esto se realiza usando sondas de ADN con secuencias específicas marcadas con moléculas fluorescentes y una molécula de desactivación (quencher). La RT-PCR en tiempo real permite obtener los resultados casi de inmediato mientras el proceso aún está en curso, mientras que la RT-PCR convencional sólo proporciona resultados al final del proceso.

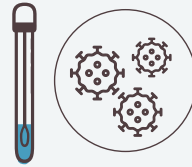
En el caso de la COVID-19, la carga viral se estima en función del número de ciclos de replicación (Ct, cycle threshold) de la PCR necesarios para poder detectar una señal fluorescente. Valores de Ct bajos se atribuyen a mayor carga viral. En general, un valor de Ct menor de 40 se informa clínicamente como PCR positivo

COVID-19 Molecular Diagnostic Test through RT-PCR

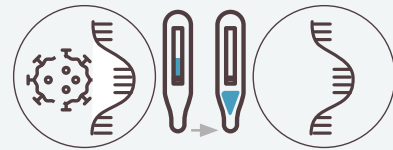
- 1 Nasopharyngeal (NP) or Oropharyngeal (OP) swab
Cotton swab is inserted into nostril to absorb secretions. <15min



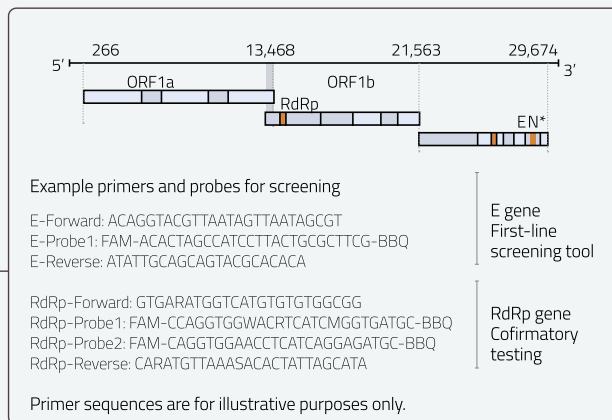
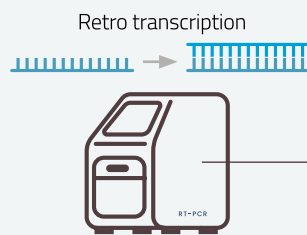
- 2 Collected specimen 0-72 h.
Specimen is stored at 2-8°C for up to 72 hours or proceed to RNA extraction



- 3 RNA extraction ~45 min
Purified RNA is extracted from deactivated virus.



- 4 RT-qPCR ~1 h per primer set
Purified RNA is reverse transcribed to cDNA and amplified by qPCR.



- 5 Test results 0-72 h.
Positive SARS-CoV2 patients cross the threshold line within 40.00 cycles (<40.00 Ct).

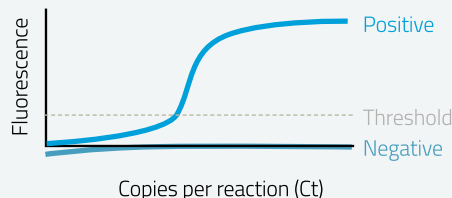


Figura 3.2. Esquema del funcionamiento de un Test de tipo RT-PCR (extraído de The Covid Project, www.covidtestingproject.org). La muestra se trata con varias soluciones químicas que eliminan sustancias como proteínas y lípidos para extraer el ARN. Una vez extraído el ARN, la RT-PCR comienza con la conversión del ARN genómico viral en ADN mediante la transcriptasa inversa (RT). A continuación, un sistema automatizado repite el proceso de amplificación durante aproximadamente 40 ciclos hasta que se puede detectar el cADN viral. Cada ciclo suele consistir en 2-3 pasos a diferentes temperaturas.

Para proporcionar fiabilidad al test, la RT-PCR en tiempo real normalmente detecta un mínimo de 2 o 3 secuencias de diferentes regiones genómicas de SARS-CoV-2, incluidas las regiones ORF1b u ORF8, y la de la nucleocápside (N), la proteína de la espiga (S, Spike), el ARN dependiente de ARN- polimerasa (RdRP) o genes de la proteína de envoltura (E, Envelope). El proceso completo se puede realizar en 1 o 2 etapas, dependiendo de los reactivos y kits utilizados, y precisa de 1 a 3 horas. En los grandes hospitales existen equipos que permiten procesar cientos de muestras a la vez. Los resultados pueden ser cuantitativos o, simplemente, usarse para indicar la presencia o ausencia de infección.

Aunque la tecnología RT-PCR en tiempo real es la más comúnmente utilizada, existen otras aproximaciones para amplificar y/o detectar el ARN viral, entre las que se incluyen las conocidas como RT-LAMP (Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification), CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats) o RPA (Amplification con recombinasa polimerasa). Un resumen comparativo de las prestaciones de todas estas técnicas se muestra en la Tabla 3.1. Para más información véase (85).

Tabla 3.1. Sumario de las principales características, ventajas y desventajas de las técnicas moleculares para la detección de ARN vírico

ARN TEST (tiempo)	Características	Ventajas	Desventajas
RT-PCR (2-4 h)	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Cuantitativo o cualitativo (sí / no). LOD \approx 100 virus mL⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Especificidad Sensibilidad Alta capacidad de procesamiento de muestras Permite adaptarse en caso de mutaciones 	<ul style="list-style-type: none"> Necesita extraer el ARN lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas Requiere personal especializado Equipamiento especial
LAMP (15-60 min)	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Cualitativo (si/no) LOD \approx 125 virus mL⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Especificidad Sensibilidad Muy rápido Isotérmico Adaptable a sistemas PoC 	<ul style="list-style-type: none"> Necesita extraer el ARN lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas No es cuantitativo
RPA (15-60 min)	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Cualitativo (si/no) LOD \approx 125 virus mL⁻¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Especificidad Sensibilidad Muy rápido Isotérmico Necesita menos equipamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Necesita extraer el ARN lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas No es cuantitativo
CRISPR (15-60 min)	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de una infección activa. Detección de secuencias genéticas específicas de SARS-CoV-2. Suele acoplarse a LAMP, pero no es imprescindible 	<ul style="list-style-type: none"> Especificidad Sensibilidad Muy rápido Isotérmico Necesita menos equipamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Necesita extraer el ARN lo que alarga el tiempo de análisis 1-2 h más Diseño exacto de cebadores y sondas

85 / Guglielmi, G. The explosion of new coronavirus tests that could help to end the pandemic. *Nature*. 2020; 583 (News Feature): 506-509.

3.4.3. Test basados en la detección de antígenos virales

Los test de antígenos están habitualmente basados en formatos de inmunoensayo con una configuración de tipo sándwich como la que se muestra en la Figura 3.3. En general, para este tipo de test se utilizan dos anticuerpos de tipo IgG producidos especialmente para reconocer epítomos diferentes de un mismo antígeno o proteína estructural del virus. Uno de ellos, denominado anticuerpo de captura, se encuentra inmovilizado en un soporte sólido, mientras que el otro denominado anticuerpo de detección, es el que se utiliza para la visualización del reconocimiento molecular, ya sea directamente, o utilizando un bioreactivo secundario, como podría ser un anticuerpo secundario (anti-IgG), marcado, tal como se muestra en la Figura 3.3. El marcaje puede ser un enzima que cataliza la generación de un cromóforo, moléculas fluorescentes o nanopartículas con propiedades ópticas u electroquímicas. Frecuentemente en este tipo de test se utilizan nanopartículas de oro coloidal que proporcional el característico tono rojizo en la línea de detección.



Figura 3.3. Esquema mostrando el reconocimiento de antígenos virales a través de un formato inmunoquímico de tipo sandwich. El ensayo utiliza dos anticuerpos producidos específicamente para capturar y detectar el virus. La visualización de la presencia del virus se realiza mediante el uso de un anticuerpo secundario anti-Ig marcado. Elaboración propia.

Si bien la mayor parte de los test de antígenos conocidos se utilizan en el punto de atención al paciente, en base al formato de **LFIA (Lateral-flow immunoassay)**, como el que se muestra en la Figura 3.3, también se han desarrollado en otros formatos de tipo **ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)** o **CLIA (chemiluminescent immunoassay)** en microplaca o en otro tipo de soportes, que han sido autorizados para ser realizados en el laboratorio.

Los primeros test de antígenos que salieron al mercado no cumplían con las especificaciones necesarias. Muchos de ellos presentaban sensibilidades clínicas de entre el 50 % y el 70%, valores inaceptables para abordar una pandemia como la producida por el SARS-CoV-2. Este fue el caso de los test adquiridos por las autoridades sanitarias españolas durante el mes de abril, los cuales tuvieron que ser devueltos a la firma china Shengzhen Bioeasy Biotechnology después de comprobar que las pruebas solo identificaban correctamente el 30% de las personas infectadas, según un informe del periódico español El País. **El principal reto para desarrollar este tipo de test, es el de conseguir producir en el laboratorio anticuerpos con una elevada afinidad por las proteínas estructurales del virus, lo cual determina la detectabilidad y especificidad del Test.**

Sin embargo, desde el pasado mes de setiembre, cuando irrumpió en el mercado el Test de Antígenos de la marca Abbot, una nueva generación de estos test ha inundado el mercado cambiando drásticamente el panorama del diagnóstico de la COVID-19 y mejorando la capacidad de controlar la transmisión de la infección. Estos test, si bien tienen una detectabilidad ligeramente inferior a la de la RT-PCR (equivalente a una Ct de

30-35), alcanzan sensibilidades clínicas de alrededor del 95-98% de los casos. **Su principal aportación ha sido la de permitir el diagnóstico en pocos minutos (15-30 min) y en el punto de atención al paciente, lo que facilita además los rastreos masivos, o la monitorización de colectivos vulnerables.** Debido a su bajo coste, permiten plantear el uso de estos test de forma rutinaria y en diferentes escenarios (véase Figura 3.3). Algunos científicos han apuntado a la utilidad de los Test de Antígenos para distinguir cuando un individuo es infeccioso, en base a que su carga viral es suficientemente alta para transmitir la infección. La RT-PCR, al ser más sensible, detectaría el virus durante una ventana de tiempo más amplia, incluso cuando al final del proceso infeccioso la carga viral ya es baja y el riesgo de contagio inferior. De hecho, la RT-PCR puede detectar ácidos nucleicos de origen viral, que luego no pueden cultivarse, lo que indicaría que, a ciertos niveles de carga viral, esos individuos no serían infecciosos.

Desde el mes de septiembre y hasta el momento de preparar este informe (febrero, 2021) la US FDA ha autorizado 14 Test de Antígenos. La mayor parte de ellos están diseñados para su uso en el punto de atención al paciente, si bien también se han autorizado algunos de ellos para su uso en el laboratorio, y recientemente también para su uso en casa.

3.4.4. Fiabilidad de los test basados en la detección de material vírico

La fiabilidad de los **NAATs** o de los **Test de Antígenos** depende fundamentalmente de

- I. los genes o secuencias de nucleótidos de ARN viral seleccionados (NAAT)
- II. los cebadores diseñados y utilizados para su interacción con las secuencias específicas del ARN viral (NAAT)
- III. la proteína estructural del virus seleccionada para su detección (Test de Antígenos)
- IV. las características de los anticuerpos producidos para la detección de la proteína viral seleccionada (Test de Antígenos)
- V. el tipo de muestra utilizado (NAAT y Test de Antígenos)
- VI. el momento de recolección de la muestra y la habilidad del técnico sanitario (o paciente) para recolectarla (NAAT y Test de Antígenos)

Los genes o proteínas seleccionados para su detección tienen un papel determinante en la especificidad del Test. En el caso de los NAAT, la utilización de hasta 3 secuencias permite minimizar una posible falta de especificidad, en caso de que otros virus o bacterias tuvieran secuencias genéticas similares. En lo que se refiere a los Test de Antígenos, la mayoría de los anticuerpos utilizados en los test actualmente disponibles, se han producido contra la proteína más abundante del virus, que es la NC, si bien esta proteína presenta un grado de homología muy alto con proteínas de otros coronavirus. Por tanto, las pruebas que detectan NC serían las más sensibles debido a su abundancia, pero menos específicas, en caso de que coexistieran infecciones producidas por otros coronavirus. En cambio, aquellos test que detectan el dominio de unión al receptor de la proteína S (RBD-S) serían los más específicos ya que la homología de este dominio con el de las proteínas de otros virus es inferior que para la NC.

Normalmente las casas comerciales reportan valores de sensibilidad clínica superiores al 95% para el caso de pacientes positivos, sin embargo, muchos estudios clínicos realizados reportan valores inferiores, posiblemente debido a los factores anteriormente mencionados, particularmente el que hace referencia al momento de toma de la muestra. A modo de ejemplo, estudios realizados en China por Zhao y colaboradores, con 173 pacientes diagnosticados positivos para SARS-CoV-2 mostraron que la detectabilidad de la técnica RT-PCR utilizada había conseguido detectar el 66.7% de los casos, cuando las muestras habían sido tomadas hasta el día 7 desde el inicio de la infección, pero disminuía hasta el 45.5% durante los días 15-39 (86).

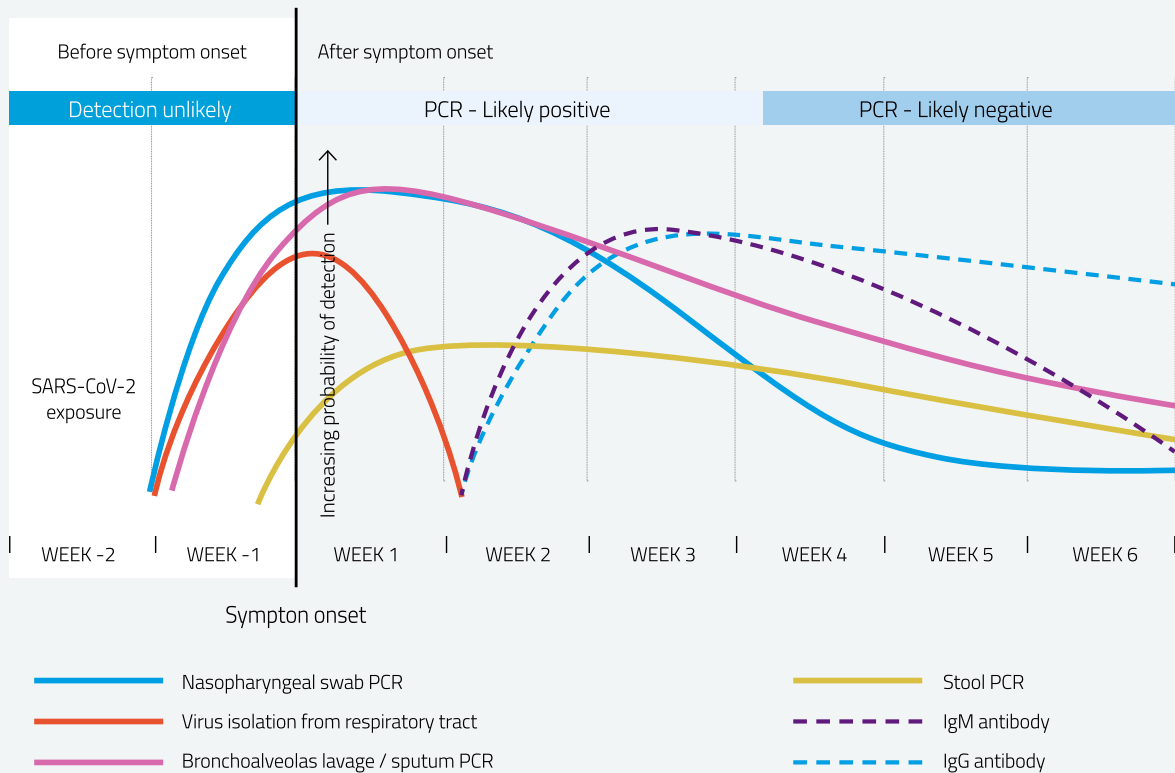


Figura 3.4. Evolución de la aparición de los diferentes marcadores de la infección a lo largo de la enfermedad. Puede observarse como el virus podría detectarse incluso antes de la aparición de los síntomas en muestras nasofaríngeas, orofaríngeas y otras muestras del tracto respiratorio. Los anticuerpos aparecerían más tarde, permaneciendo en el suero durante varias semanas. Es de interés mencionar la detección del virus en las heces durante varias semanas. Reproducida con permiso de JAMA.2020. 323(22):2249-225. Copyright© (2020) American Medical Association. All rights reserved. (87).

Tal como se pone en evidencia en la Figura 3.4, la probabilidad de detección del virus es alta durante las primeras semanas, incluso antes de la aparición de los síntomas, alcanzando el nivel máximo durante la primera semana después de la aparición de los síntomas (87, 88, 89). Durante este periodo el virus habitualmente se detecta con valores de Ct inferiores a 40, por lo que el resultado suele ser positivo si el paciente está infectado.

86 / Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020

87 / Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. and Ryo, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020; 323(22): 2249-2251

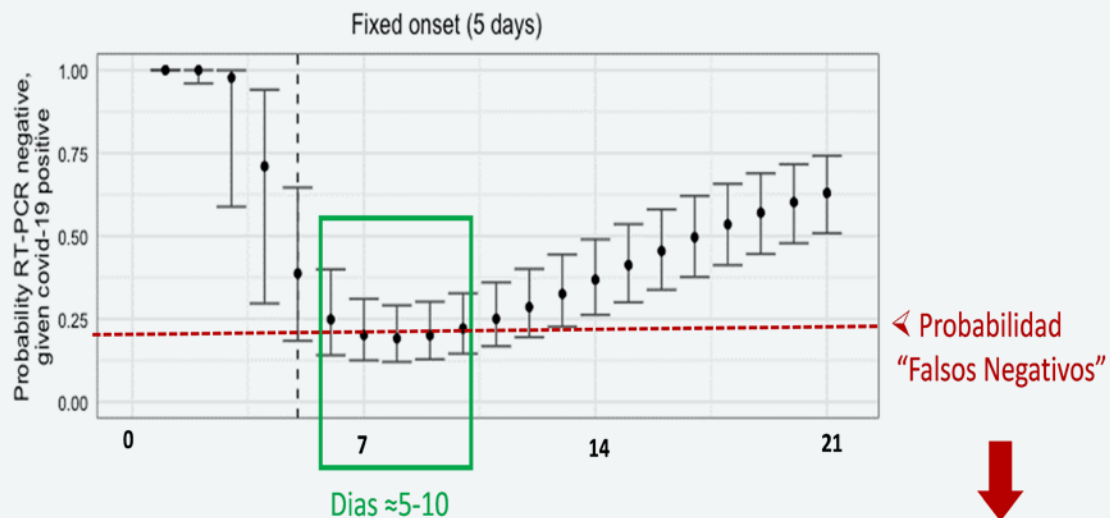
88 / Nalla, A. K., Casto, A. M., Huang, M. L. W. et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. Journal of Clinical Microbiology. 2020; 58(6): e00557-00520.

89 / Wang, H., Hogan, C., Miller, J. et al. Performance of Nucleic Acid Amplification Tests for Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Prospectively Pooled Specimens. Emerging Infectious Disease journal. 2021; 27(1): 92

Esta positividad comienza a disminuir y habitualmente a partir de la semana 3 se vuelve indetectable. En algunos casos, la PCR puede permanecer positiva más allá de 3 semanas después del inicio de la enfermedad. No obstante, se debe hacer notar que una PCR positiva después de 3 semanas no necesariamente indica la presencia de virus viables (79).

La variación de la carga viral en función del tiempo determina la existencia de una elevada probabilidad de falsos negativos (90, 91, 92, 93,94), lo cual debe tenerse en consideración a la hora de interpretar los resultados. La Figura 3.5 muestra los resultados de un estudio publicado (92), en base a datos reportados en la literatura, con el objetivo de conocer la probabilidad de falsos negativos en función del tiempo. Tomando como referencia el día de la infección, se estimó que la mayor fiabilidad se encontraba alrededor del día 8 (3 días después de la aparición de los síntomas).

Estos resultados apuntan a la necesidad de interpretar los resultados analíticos con precaución, y apoyan las políticas del aislamiento, incluso si el resultado ha sido negativo. Si existe sintomatología compatible con COVID-19 o bien se ha estado en contacto estrecho con alguien cuyo resultado haya sido positivo, no debería descartarse la infección.



➤ **Es recomendable guardar cuarentena, incluso si el resultado ha sido negativo**

Figura 3.5. Evolución de la probabilidad de obtener falsos negativos durante los primeros 21 días desde el inicio de la infección. Se observa como esta probabilidad decrece desde casi un 100% en el momento de la infección, hasta un 38% de media (CI, 18% a 65%), en el momento de la aparición de los síntomas, hasta un 20% (CI, 12% a 30%) alrededor del día 8 (3 días después de la aparición de los síntomas), a partir de cuyo momento la probabilidad de falsos negativos vuelve a subir hasta un 66% el día 21. Reproducida con permiso de Annals of Internal Medicine. 2020. 173(4): 262-267. Copyright© (2020) American Medical Association. All rights reserved. (92).

90 / Arevalo-Rodriguez, I., Buitrago-Garcia, D., Simancas-Racines, D. et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. Plos One. 2020; 1-19.

91 / Bachelet, V. C. Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature. Medwave 2020; 20(3).

92 / Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D. and Lessler, J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Annals of Internal Medicine. 2020; 173(4): 262-267.

93 / Woloshin, S., Patel, N. and Kesselheim, A. S. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. New England Journal of Medicine. 2020; 383(6): e38.

94 / Kanji, J. N., Zelyas, N., MacDonald, C. et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. Virology Journal. 2021; 18(1): 13

Por otra parte, la probabilidad de detectar la infección en función del tiempo es diferente para cada tipo de muestra, tal como se puede observar en la Figura 3.4 donde aparece reflejada la probabilidad de detección del virus en muestras del tracto respiratorio, hisopos nasofaríngeos, lavados alveolares, esputo o heces a lo largo de las diferentes semanas del progreso de la infección (87). La positividad de la PCR disminuye más lentamente en el esputo, dando lugar a resultados positivos cuando los análisis de muestras de hisopos nasofaríngeos son claramente negativos. De la misma manera, en un estudio realizado en Zhejiang (China) con 96 pacientes confirmados de padecer COVID-19, se observó que la PCR realizada con muestras de heces se mantuvo positiva en 55 pacientes (57%) durante varios días, incluso semanas, siendo el resultado de los análisis de muestras nasofaríngeas negativos, sin que estos resultados se pudieran correlacionar con la gravedad clínica (95). La persistencia del virus en el esputo y las heces podría ser similar según algunos autores (79). Por otra parte, un estudio realizado con diferentes tipos de muestra de 205 pacientes de 3 hospitales de Hubei Shandong (provincia de Pekin, China), confirmados de estar infectados por SARS-CoV-2, mostraron que las muestras de lavado alveolar eran las que proporcionaban un número más elevado de resultados positivos (93%), seguidos del esputo (72%), el frotis nasal (63%) y el frotis faríngeo (32%) (96).

En conjunto, es importante tener en cuenta la heterogeneidad en los resultados y el hecho de que una parte significativa de los falsos negativos no siempre es explicable (90, 94). Así pues, se han notificado algunos casos positivos después de 2 pruebas de PCR negativas consecutivas realizadas con 24 horas de diferencia, sin que se haya podido encontrar una explicación constatable de los motivos. Toda esta casuística apunta a la conveniencia de realizar pruebas repetidas en pacientes con sospecha de infección por SARS-Cov-2 cuando la RT-PCR inicial es negativa.

95 / Zheng, S., Fan, J., Yu, F. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1443.

96 / Wang, W., Xu, Y., Gao, R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323(18): 1843-1844.

3.4.5. Comparativa entre los NAATs y los test de antígenos

Ambos test pueden utilizarse para el diagnóstico de la COVID-19, si bien las técnicas de referencia (gold standard) para el diagnóstico de la COVID-19 siguen siendo los NAATs. Por lo tanto, un Test de Antígenos positivo debe confirmarse mediante un test de amplificación de ácidos nucleicos. Ambos test proporcionan una información parecida, pero tienen una serie de diferencias que es necesario conocer. La Tabla 3.2 muestra algunas de las principales características de los dos principales grupos de Test Víricos.

Tabla 3.2.

Resumen de las principales diferencias entre los NAATs y los Test de Antígenos

	NAATs	Test de Antígenos
Aplicación	Detección infección en el momento de realizar la prueba	Detección infección en el momento de realizar la prueba
Uso en rastreos masivos y vigilancia de colectivos	SI, eficiencia moderada	SI, eficiencia elevada
Diana analítica	ARN, material genético	Antígenos, proteínas estructurales
Muestras habituales	Nasofaríngeas, Orofaringeas, Nasales, Esputo, Saliva	Nasofaríngeas, Nasales, Saliva
Detectabilidad analítica	Muy elevada (hasta 40 Ct)	Elevada (equivalente a 30-35 Ct)
Especificidad analítica	Alta, dependiente de la secuencia genética seleccionada	Alta, dependiente del antígeno o epítomos peptídico detectado
Sensibilidad Clínica (días desde la aparición de los síntomas)	> 90 % durante los primeros 5 días ≈70%, entre los días 9 y 11 ≈30 % a partir del día 21	≈90% durante los primeros 7 días
Especificidad Clínica	Elevada	Elevada
Complejidad del Test	Media-Elevada, dependiendo de tipo de test	Baja, fácil de realizar.
Cualificación del personal que realiza el Test	Elevada	Baja-moderada. La FDA ha autorizado test para el autodiagnóstico, si bien suelen ir acompañados de soporte telemático por parte de personal sanitario.
Equipamiento	Precisa equipamiento específico	Muchos test son de detección visual o precisan equipamiento sencillo.
Uso en el punto de atención al paciente (PoC, Point-of-Care)	Habitualmente NO, si bien se han autorizado algunos test que sí podrían ser usados como PoC	La mayoría SI, aunque algunos test también están diseñados para su uso en el laboratorio
Tiempo de Análisis (TAT, Turnaround Time)	Habitualmente 24-48 h, pues precisan el traslado de las muestras a un laboratorio. No obstante, algunos PoC pueden proporcionar resultados en 25-30 min	Habitualmente 15-30 min
Coste/Test	≈100 €	≈5-50 €
Complejidad del desarrollo del Test	Baja, una vez conocida la secuencia del ARN viral	Elevada, la producción de anticuerpos de elevada afinidad en el laboratorio puede ser compleja y costosa

Tabla 3.2. Elaboración propia

3.4.6. Test serológicos (o de anticuerpos)

Forma parte de la segunda categoría (**B**, Test que detectan la respuesta del huésped a la infección). Se pueden encontrar dos tipos principales de Test Serológicos:

1. Detectan la concentración total de anticuerpos o **inmunoglobulinas totales (Ig)**
2. Distinguen entre las **inmunoglobulinas de tipo M (IgM) y las de tipo G (IgG)**, si bien es de gran interés considerar también la detección de IGA

Estas pruebas determinan si el paciente ha estado expuesto al virus, lo cual se pone en evidencia por la detección de la presencia de anticuerpos circulantes en sangre. También se denominan pruebas serológicas, ya que se realizan en suero sanguíneo. Tener anticuerpos contra el virus que causa COVID-19 podría proporcionar protección contra una futura nueva infección por el virus. No obstante, todavía no se sabe cuál sería el grado de protección o cuánto tiempo podría durar. Actualmente se sabe que pasados unos meses el resultado de los Test Serológicos podría ser negativo, pero persistiría la inmunidad celular.

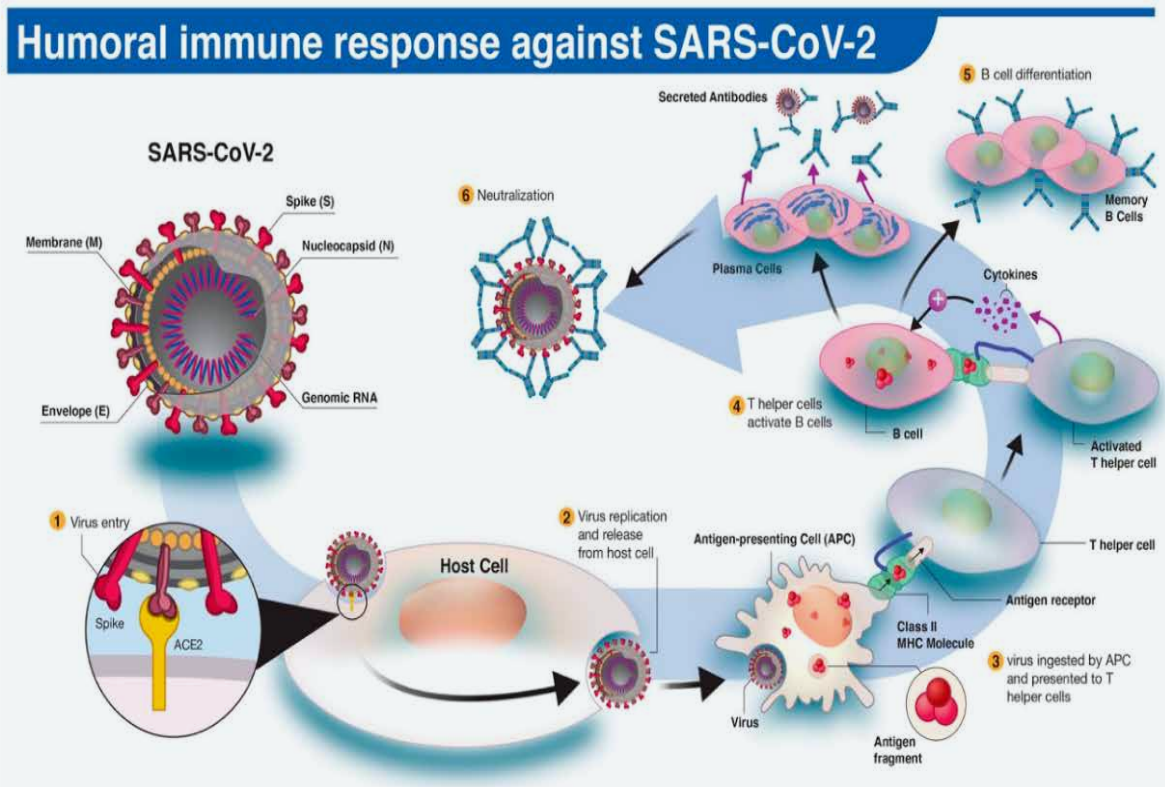


Figura 3.6. Respuesta del sistema inmunológico a la infección por SARS-CoV-2. El virus penetra en la célula huésped a través de la interacción entre la zona RBD (receptor binding domain) de la proteína espiga (S) y la proteína ACE (angiotensin-converting enzyme) presente en las células del huésped (1). Una vez dentro se replica y se libera para infectar otras células (2). No obstante, una parte de estos virus son digeridos por células presentadoras de antígenos (APC como podrían ser macrófagos o células dendríticas (3). Los antígenos fragmentados de SARS-CoV-2 se presentarán a las células T auxiliares (T-helper), que a su vez interactuarán y activarán las células B (4). Las células B activadas proliferan y se diferencian en células B plasmáticas o de memoria con receptores de unión de alta afinidad para el antígeno SARS-CoV-2 original. Las células plasmáticas secretan los anticuerpos (IgM, IgG o IgA que intervienen neutralizando al virus evitando que pueda infectar nuevas células (6). Tomada de Ghaffari, A et al. (97).

97 / Ghaffari, A., Meurant, R. and Ardakani, A. COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? *Diagnostics*. 2020; 10(7): 453.

Los anticuerpos son el resultado de la respuesta humoral de sistema inmunológico. Como respuesta a una infección por patógenos, los anticuerpos producidos por las células B, neutralizan y evitan una mayor propagación de la enfermedad. La activación de las células B y su diferenciación en células B plasmáticas secretoras de anticuerpos se desencadena por una cascada de eventos que involucran la digestión del virus por las células presentadoras de antígenos (por ejemplo, células dendríticas, macrófagos) y la presentación de antígenos específicos de virus por parte de las células T auxiliares (véase Figura 3.6).

Los anticuerpos protegen al huésped uniéndose a antígenos específicos (proteínas) en el virus para neutralizar su fusión y entrada en la célula huésped, facilitando además su reconocimiento por parte de macrófagos que acaban fagocitándolos. Las pruebas serológicas de COVID-19 detectan fundamentalmente tres tipos de anticuerpos o inmunoglobulinas: IgM, IgG e IgA. Aunque la dinámica de la respuesta inmune en COVID-19 no se comprende completamente, típicamente las células inmunes del huésped producen anticuerpos IgM durante las primeras etapas de una infección viral. La IgG es a menudo el anticuerpo más abundante en la sangre y juega un papel más destacado en las últimas etapas de la infección y en el establecimiento de la memoria inmune a largo plazo. Si bien los anticuerpos IgM e IgG han sido los principales candidatos en el desarrollo de pruebas serológicas de COVID-19, tal como se muestra más abajo, estudios recientes muestran que la IgA, predominantemente presente en el tejido mucoso, también puede desempeñar un papel fundamental en la respuesta inmune y la progresión de la enfermedad (véase Figura 3.6).

3.4.7. Cómo funcionan los test serológicos (o de anticuerpos)

Los test para la detección de anticuerpos están basados en utilizar proteínas del virus, producidas mediante técnicas recombinantes, para mediante inmunoensayos poder determinar si un suero tiene anticuerpos (véase Figura 3.7). En los test más frecuentemente utilizados en los laboratorios clínicos, la proteína viral seleccionada se encuentra marcada con nanopartículas de oro coloidal y embebida en un soporte. Al añadir la gota de sangre, las células sanguíneas son separadas mediante una membrana y el plasma que fluye a través del soporte de nitrocelulosa arrastra esta proteína marcada. Si existen anticuerpos, estos se unirán a la proteína y el complejo será finalmente capturado en una línea donde se encontraban inmovilizados anticuerpos anti-IgG (o anti-IgM) humano, lo que dará lugar a la aparición de una línea roja debido a las nanopartículas de oro coloidal.

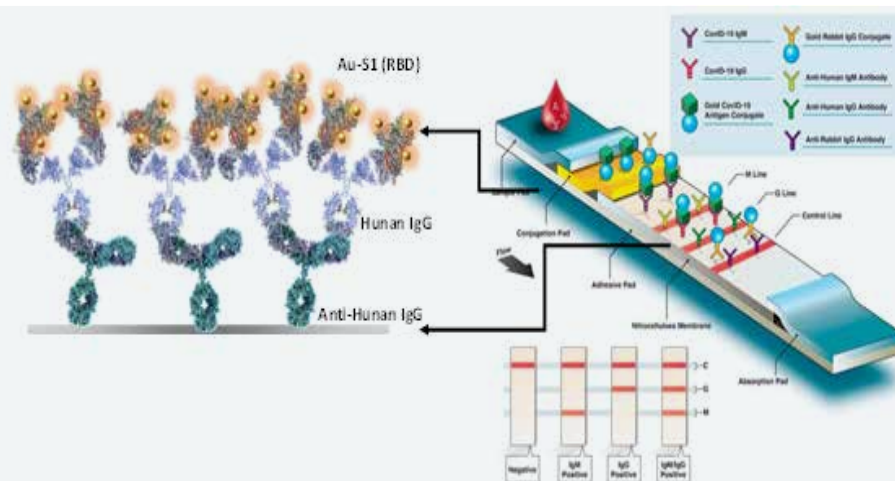


Figura 3.7. Esquema indicando el funcionamiento básico de los test serológicos. El antígeno viral se inmoviliza en un soporte determinado y se expone al suero de los pacientes. En caso de que existan anticuerpos contra el virus, estos se unirán a la proteína y se visualizarán gracias al uso de un segundo anticuerpo (anti Ig) que se unirán a las inmunoglobulinas específicas contra el virus. Elaboración propia.

Al igual que en el Test de Antígenos, en este tipo de test también es clave la proteína seleccionada para desarrollar el test, ya que puede determinar la especificidad y la detectabilidad del ensayo. Como se ha comentado anteriormente, algunas proteínas presentan un grado de homología muy elevado con otros coronavirus, por lo que estos test podrían dar lugar a reactividades cruzadas con anticuerpos producidos previamente por el paciente contra otros coronavirus. De hecho, algunos científicos hipotetizan que esta homología podría ser uno de los factores que determinarían una protección previa contra este virus, si bien otros apuntan a que esta exposición previa pudiera ser el estímulo para desencadenar el síndrome inflamatorio agudo, resultante de exposiciones recurrentes a antígenos similares. Al igual que ocurre con los test de detección de antígenos, la extraordinaria versatilidad de las técnicas inmunoquímicas, permite el desarrollo de una amplia variedad de configuraciones de ensayos. En el caso de la COVID-19, han tenido un papel relevante los inmunoensayos desarrollados en microplaca de tipo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o CLIA (chemiluminiscent immunoassay) y los de tipo LFIA (Lateral-flow immunoassay). Además, existen otras pruebas cuyo objetivo es determinar si los anticuerpos del paciente son neutralizantes y por lo tanto pueden proteger al paciente de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, este tipo de prueba debe realizarse en laboratorios con certificados de bioseguridad aprobados para cultivar células infectadas con SARS-CoV-2.

3.4.8. Fiabilidad de los test serológicos (o de anticuerpos)

La fiabilidad de este tipo de pruebas es dependiente de la respuesta inmunológica mediada por anticuerpos del paciente, y por lo tanto del momento en que se ha obtenido la muestra (véase Figura 3.4). Así pues, los anticuerpos de tipo IgM (respuesta primaria) pueden ser detectables aproximadamente 4 días después de haberse producido la infección, mientras que los de tipo IgG (respuesta secundaria) suelen alcanzar su máximo después de 10 días de haberse producido la infección; entre 10 y 21 días dependiendo del individuo. En casos de infección leve, la detección de anticuerpos podría requerir incluso más tiempo, y en casos más excepcionales, ni siquiera llegan nunca a detectarse. En contra de esto, está el hecho de que en algunos casos leves o moderados, en los que la PCR había sido negativa, se ha detectado la presencia de anticuerpos poco después (98), lo que apunta a la potencial utilidad de estos test como respaldo de la técnica PCR. De hecho, el estudio realizado en China por Zhao y colaboradores (86), mencionado anteriormente, concluye que la combinación de la detección de ARN y de anticuerpos mejoró significativamente la sensibilidad del diagnóstico para COVID-19 ($p < 0.001$), incluso en las fases tempranas (1 semana) desde la infección ($p = 0.007$). A la misma conclusión llegan Guo y colaboradores (99) en un estudio realizado con 140 pacientes, según el cual, la sensibilidad combinada de PCR e IgM ELISA dirigida al antígeno de la nucleocápside (NC) fue del 98,6% frente al 51,9% con una única prueba de PCR. Además, durante los primeros 5,5 días, la PCR cuantitativa tuvo una tasa de positividad más alta que la IgM, mientras que el ELISA de IgM tuvo una tasa de positividad más alta después del día 5,5 de la enfermedad.

Los datos obtenidos hasta el momento apuntan a que los test que determinan anticuerpos totales serían los más sensibles, y los que permitirían detectar antes la respuesta inmunológica(100). A pesar de que se ha reportado que ELISAs de IgM e IgG podrían dar resultados positivos incluso desde el cuarto día después del inicio de los síntomas, los niveles más altos de estas dos inmunoglobulinas, determinadas por separado, se alcanzan en la segunda y tercera semana de enfermedad (véase Figura 3.4). Según un estudio realizado en China con 173 pacientes confirmados de haber estado infectados por SARS-CoV-2, la mediana del tiempo de seroconversión para anticuerpos totales, IgMs y luego IgGs fueron 11, 12 y 14 después del inicio de los síntomas, respectivamente. La presencia de anticuerpos se detectó en <40% entre los pacientes dentro de 1 semana desde el inicio, y aumentó rápidamente al 100% (anticuerpos

98 / Kellam, P. and Barclay, W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol.* 2020; 101(8): 791-797.










99 / Guo, L., Ren, L., Yang, S. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778-785.

100 / Lou, B., Li, T. D., Zheng, S. F. et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv.* 2020; 2020.2003.2023.20041707.

totales), 94.3% (IgM) y 79.8% (IgG) desde el día 15 después del inicio (86). Otros estudios reportan que la seroconversión de IgMs e IgGs ocurrió en la mayoría de los pacientes entre la tercera y la cuarta semana (101), si bien este resultado también podría ser dependiente del tipo de test. En el caso de SARS-CoV-2, hasta el momento se sabe que las IgM y las IgG pueden permanecer al menos durante más de 6 o 7 meses, si bien las IgMs empiezan a disminuir antes, alcanzando niveles muy bajos ya la semana 5 y siendo indetectables a partir de la semana 7 (102). Se ha reportado que los anticuerpos contra otros coronavirus también disminuyeron con el tiempo pudiendo producirse reinfecciones por el mismo virus (98), si bien la gravedad sería inferior debido a la existencia de una inmunidad celular debida a los linfocitos B y T. En el caso de los pacientes infectados con SARS-CoV-1, se ha demostrado que el 90% de mantienen niveles elevados de IgG durante dos y el 50% hasta los tres años (103). Con respecto a la especificidad analítica, los resultados se pueden ver afectados por el antígeno seleccionado para la realización del test. La mayor parte de los test se desarrollan con proteínas producidas en líneas celulares apropiadas, las cuales son utilizadas para la detección de los anticuerpos circulantes. Sin embargo, tal como se ha comentado anteriormente, algunas de las proteínas del SARS-CoV2 presentan elevados grados de homología con otros coronavirus, lo cual podría afectar a la especificidad de tal manera que un test positivo no necesariamente indicara una infección por SARS-CoV2. También es importante que la proteína esté expresada en la línea celular adecuada, para asegurar que no se produzcan variaciones en la estructura original de ésta o modificaciones postraslacionales (glicosilaciones, acetilaciones, etc.), que podrían tener un impacto negativo en la respuesta.

En relación a la especificidad clínica, para los ELISAs de IgMs o IgGs actualmente disponibles, se reportan especificidades superiores al 95% para el diagnóstico de COVID-19. Pruebas serológicas realizadas al inicio, inmediatamente después de la PCR inicial y 2 semanas después, se cree que podrían aumentar la precisión del diagnóstico.

Tabla 3.3. Sumario de las principales características de los test serológicos

	Tecnologías rápidas y eficaces
	Proporcionan información fiable sobre si el paciente ha estado en contacto con el virus
	Fácilmente implementables en configuraciones de gran capacidad de procesamiento de muestras para la realización de rastreos masivos
	Fácilmente implementables en el punto de atención al paciente (PoC)
	Una gran parte de los hospitales disponen de analizadores automatizados que permiten realizar de forma autónoma este tipo de análisis
	Los anticuerpos de tipo IgG permanecen altos durante varios meses después de la infección, lo que permite conocer el estado inmunológico del individuo en lo que se refiere al virus
	El coste es bajo.
	No permiten diagnosticar si un individuo está infectado. <i>Aunque la generación de anticuerpos IgM puede empezar tan rápidamente como la aparición del ARN viral en el tracto respiratorio, generalmente el momento en el que se produce el pico de la producción de inmunoglobulinas es posterior, lo que limita su aplicabilidad en el diagnóstico de fase aguda.</i>
	Dependiendo del test utilizado, un resultado positivo podría también ser debido a una infección por otro coronavirus

Elaboración propia

101 / To, K. K.-W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(5): 565-574

102 / Xiao, A. T., Gao, C. and Zhang, S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect* 2020; 81(1): 147-178.

103 / Wu, L.-P., Wang, N. C., Chang, Y. H. et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerging Infectious Disease journal*. 2007; 13(10): 1562.

3.4.9. Muestras

La Tabla 3.4 muestra un resumen de los diferentes tipos de muestra que se pueden utilizar en cada test. Para conocer la respuesta del huésped en lo que se refiere a su respuesta inmunitaria adquirida o innata, se utilizan habitualmente muestras de sangre, suero o plasma. Es para la identificación del virus donde existe una mayor variedad de opciones. Como se ha comentado anteriormente, el tipo de muestra influyen significativamente en la sensibilidad diagnóstica.

Tabla 3.4.

Resumen de los tipos de muestras utilizados en el diagnóstico de la COVID-19, indicando para qué tipo de test se emplean

SISTEMA	TIPO DE MUESTRA	TIPO DE TEST (Diana)
Tracto RESPIRATORIO SUPERIOR	Nasofaríngea Hisopos Lavados	RT-PCR (<i>ARN viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Orofaringea Hisopos	RT-PCR (<i>ARN viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Fosas nasales anteriores Hisopos	RT-PCR (<i>ARN viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Saliva	ARN viral Antígenos virales IgA
Tracto RESPIRATORIO INFERIOR	Espuito	RT-PCR (<i>ARN viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Aspirado endotraqueal	RT-PCR (<i>ARN viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Lavado broncoalveolar	RT-PCR (<i>ARN viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
Sistema DIGESTIVO	Heces	RT-PCR (<i>ARN viral</i>) INMUNOQUÍMICOS (<i>Antígenos virales</i>)
	Sangre	IgM, IgG, IgA
Sistema CIRCULATORIO	Sangre	IgM, IgG, IgA
	Sangre	IgM, IgG, IgA

Elaboración propia

Para el caso de pacientes sospechosos de padecer la enfermedad o de haber estado en contacto con alguien cuyo resultado en el diagnóstico haya resultado positivo, habitualmente se sugiere recoger y analizar muestras de las vías respiratorias superiores. Según recomendaciones del Ministerio de Sanidad en el Documento Técnico: Toma y Transporte de Muestras para el Diagnóstico por PCR de SARS-CoV-2 del 2020, las muestras preferidas son el frotis nasofaríngeo (lugar donde se detecta mayor carga viral) y/o el orofaríngeo, lugares donde se detectaría la mayor carga viral. Sin embargo, algunos estudios indican que la mayor sensibilidad clínica se conseguiría combinando ambas muestras (79). Otros estudios apuntan a que la muestra más precisa para el diagnóstico de SARS-CoV-2 podría ser el esputo, seguida de los hisopos nasales y los hisopos de garganta (104).

En este contexto son muy prometedores los estudios realizados en relación al uso de saliva ya que algunos autores reportan valores de sensibilidad elevados (85-100%). El uso de saliva podría ofrecer importantes beneficios en estudios de rastreo masivo ya que es una muestra fácil de obtener de forma no invasiva, que puede ser tomada por el propio paciente, disminuyendo el riesgo de exposición de los trabajadores sanitarios. La saliva podría llegar a ser la alternativa en casos en los que la obtención de muestra nasofaríngea no es posible o es difícil. Además, las muestras de saliva se pueden almacenar a -80°C durante varios años.

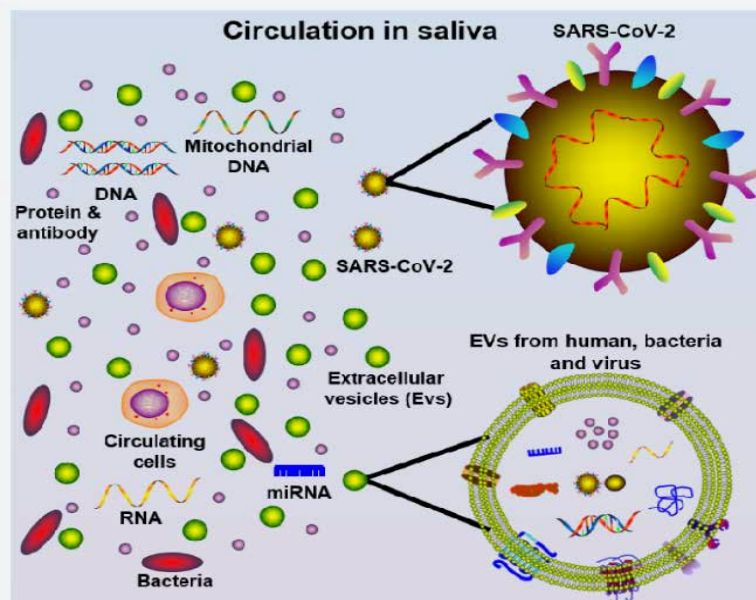


Figura 3.8. Complejidad de una muestra de la saliva, cuya composición incluye células, ADN mitocondrial, ADN, miARN, proteínas, anticuerpos, bacterias, vesículas extracelulares (EV, procedentes de múltiples especies presentes en la cavidad oral) y virus, como podría ser el SARS-CoV-2. Tomado de Han, P. and Ivanovski (106).

Es de destacar el hecho de que la saliva podría ofrecer una herramienta de diagnóstico fácilmente accesible para detectar la presencia de SARS-CoV-2 y a su vez proporcionar información sobre la respuesta inmunológica del paciente (105,106). Así pues, la saliva alberga un amplio espectro de componentes circulatorios como podrían ser citoquinas proinflamatorias, enzimas, anticuerpos, miARNs, ADN mitocondrial y genómico, además de bacterias y virus como el SARS-CoV-2 y vesículas extracelulares (EVs), componentes que podrían relacionarse

104 / Yang, Y., Yang, M., C. Shen, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. medRxiv. 2020; 2020.2002.2011.20021493.

105 / Chen, J. H., Yip, C. C., Poon, W. et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1): 1356-1359.

106 / Han, P. and Ivanovski, S. Saliva-Friend and Foe in the COVID-19 Outbreak. Diagnostics (Basel). 2020; 10(5)

y ser utilizados como indicadores de la enfermedad y de su progreso, para la identificación de secuelas de la infección por COVID-19 y el rastreo de la inmunidad frente al virus (véase Figura 3.8). Paradójicamente, la saliva considerada uno de nuestros mayores enemigos de esta pandemia de COVID-19, debido a su papel en la propagación del virus, ofrece un enorme potencial para el diagnóstico.

La utilización de heces para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ha sido propuesta por algunos autores en base a observaciones que apuntarían a que la persistencia del virus es superior a la estimada. Así pues, la mediana de duración del virus en las heces sería de 22 días (rango intercuartil 17-31 días) mientras que en las muestras respiratorias sería de 18 días (rango intercuartil, 13-29 días), siendo significativamente superior ($P = 0.02$). La confirmación de este resultado aconsejaría el uso de esta muestra para asegurar la prevención y el control de la epidemia, puesto que en pacientes con enfermedad grave se observa que el virus persiste en este tipo de muestra por más tiempo y con mayor carga, presentando el pico posteriormente al del tejido respiratorio (véase Figura 3.4). Este tipo de muestra también podría ser muy útil en individuos que no muestran síntomas respiratorios pero sí digestivos y cuyos análisis en muestras naso-/orofaríngeas han resultado negativos (107). Mediante el análisis de heces se ha demostrado la presencia prolongada del virus en pacientes convalecientes cuyos análisis de muestras naso- y orofaríngeas también habían resultado negativos (108). Se ha reportado que la carga viral de las muestras respiratorias parece estar relacionada con la eliminación del virus en las heces, por lo que la detección del virus en heces podría ser un indicativo de infección para aquellos pacientes sin síntomas o con síntomas respiratorios muy leves (109).

Cuadro de texto 3.3: Consideraciones relacionadas con la toma, transporte y almacenamiento de las muestras

Las muestras *nasoforíngeas* y *orofaríngeas* deben ser obtenidas por personal sanitario. En cambio, las muestras de las *fosas nasales* o la *saliva* podrían ser tornadas por el propio paciente de forma supervisada o guiada mediante tutoriales o guías telemáticas. Si bien el esputo puede ser útil en pacientes con tos productiva, no es recomendable su inducción por los aerosoles que podrían llegar a generar. Otras muestras como los *lavados o aspirados broncoalveolares* deben ser obtenidas exclusivamente por personal sanitario. Este tipo de actuaciones requiere que el personal sanitario utilice los necesarios equipos de protección individual (EPIs) (ECDC 2020, WHO 2020). Se considera que las muestras de sangre, suero o plasma, tienen poca probabilidad de contener carga viral, por lo que se pueden manipular con mayor seguridad.

Las muestras pueden almacenarse a 2-8 ° C hasta 48 horas después de la recolección. Si el procesamiento de las muestras se va a realizar después de 48 h, o bien se deben transportarse, se recomienda el almacenamiento a -70 ° C. En el caso de la detección de antígenos, si la determinación no se realiza de forma inmediata, hay que tener en cuenta que los medios de transporte o la congelación, pueden alterar el resultado. Es importante seguir las recomendaciones de cada test.

El embalaje, etiquetado, transporte y almacenamiento de las muestras debe realizarse siguiendo las recomendaciones de seguridad proporcionadas por las agencias gubernamentales (O 2020, ECDC 2020, España 2020, CDC 2020, updated 6th of January, 2021)

Elaboración propia

107 / Han, C., Duan, C., Zhang, S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(6): 916-923.

108 / Kipkorir, V., Cheruiyot, I., Ngure, B., Misiani, M. and Munguti, J. Prolonged SARS-CoV-2 RNA detection in anal/rectal swabs and stool specimens in COVID-19 patients after negative conversion in nasopharyngeal RT-PCR test. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2328-2331.

109 / Park, S. K., Lee, C. W., Park, D. I. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples From Patients With Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020

3.4.10. Situación de los test de diagnóstico en el mercado (febrero, 2021)

En el mercado existe una gran cantidad de test de diagnóstico disponibles, tanto dirigidos a la detección del virus SARS-CoV-2 como a conocer la respuesta inmunológica del paciente. En las siguientes páginas web, se puede encontrar información exhaustiva sobre muchos de estos test.

FIND (www.finddx.org/covid-19/). Se trata de una organización no gubernamental que colabora con la ECDC y la OMS en la validación de los métodos de diagnóstico. Contiene información sobre los aspectos regulatorios de cada uno de los test en diferentes países, características sobre su funcionamiento, y estado de validación. Recoge información sobre test comercialmente disponibles, pero también algunos que todavía están en fase de desarrollo. Según esta base de datos, actualmente en fase de comercialización y con marcaje CE existen 182 test para la detección de ARN viral, 21 para la detección de antígenos y 228 para la detección de anticuerpos. También aparecen en el listado, test para la detección de citoquinas.

360Dx16 web page Coronavirus Test Tracker: Commercially Available COVID-19 Diagnostic Tests (<https://www.360dx.com/coronavirus-test-tracker-launched-covid-19-tests>). Contiene información actualizada sobre los test que hay en el Mercado y su situación respecto de la regulatoria Europea, de Estados Unidos y de los mercados Asiáticos. Tan solo aparecen los test de uso clínico. Se alimenta de la información que le proporcionan los propios fabricantes y las autoridades regulatorias correspondientes.

EC In Vitro Diagnostic Devices (<https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices>). Es una base de datos que agrupa información relevante sobre el funcionamiento de los test con marcado CE, además de test desarrollados por otras entidades cuya información ha sido publicada en la literatura. Es el resultado de la intención de la Comisión Europea de centralizar toda la información disponible relacionada con el funcionamiento de los diferentes test que han ido apareciendo, con el objetivo de poder dar apoyo a los estados miembros en sus correspondientes estrategias de diagnóstico. La base de datos ha sido elaborada gracias a una colaboración de los servicios de la Comisión Europea (DG SANTE, DG JTC, DG RTD), la ECDC y varios expertos del ámbito del diagnóstico in vitro. Ha tenido en cuenta criterios de funcionamiento establecidos en el documento publicado el 16 de abril de 2020 por la Comisión Europea (Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria).

In Vitro Diagnostics EUA (<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas>). Contiene información sobre los test de diagnóstico, procedimiento de emergencia (EUA, Emergency Use Authorization), además de unas tablas donde se encuentran todos los test autorizados, incluyendo test de detección de ARN, antígenos y serológicos, además de otros test dirigidos a monitorizar la evolución de la enfermedad, basados en otro tipo de biomarcadores como las citoquinas.

EUA Authorized Serology Performance (<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>). Informa sobre las características que deberían cumplir los test serológicos que han sido autorizados por la FDA bajo el procedimiento EUA.

Sin embargo, la emergencia creada por la pandemia ha provocado que muchos de los test hayan sido autorizados por parte de la EC y de la FDA mediante procedimientos de emergencia, por lo que su funcionamiento y su fiabilidad no siempre es la óptima o la adecuada. Muchos de estos test están siendo objeto de evaluación, y algunos de ellos están siendo retirados.

3.4.11. Estrategias de diagnóstico, cribado y vigilancia

Desde que en enero de 2020 se publicó la secuencia completa del virus que había provocado la por aquel entonces epidemia en Wuhan, cientos de test para los diferentes biomarcadores del virus han sido desarrollados, tal y como se describe en las secciones anteriores, y su papel ha sido fundamental en la evolución de la pandemia y monitorización de las sucesivas olas que hemos sufrido hasta la fecha. La implementación de dichos test ha requerido **de programas de diagnóstico, cribado y vigilancia** organizados por las diferentes administraciones pensados para ayudar a la detección temprana de la enfermedad y controlar su expansión. Muchos de estos programas se han sustentado sobre la estrategia de las 3Ts, lanzada por la Organización Mundial de la Salud en el año 2012, con el fin de ayudar a los países gravemente afectados por la malaria, a gestionar dicha pandemia. Las 3Ts hacen referencia al empleo de herramientas para identificar quién está infectado (**Test**), el tratamiento con un medicamento de calidad garantizada y siguiendo un protocolo adecuado (**Treat**), y el rastreo de la enfermedad a través de un seguimiento oportuno de las personas infectadas y un sistema de vigilancia preciso (**Trace**).

Si bien la estrategia de las 3Ts es una herramienta muy válida en las circunstancias actuales, esta requiere una doble interpretación dependiendo del papel de las plataformas de diagnóstico y si estas se utilizan sólo para identificar a individuos que deben someterse a un tratamiento o también para establecer programas de cribado masivo y vigilancia en comunidades de individuos asintomáticos (**test, track and trace**) con el fin de evitar brotes de la enfermedad o minimizar el impacto de aquellos ya existentes. Hablamos de realizar test no sólo para tratamiento sino también para cribado/vigilancia (test just for treating or test for tracing, too?), con las diferencias que ambas aproximaciones conllevan en cuanto al tipo de test que se puede aplicar, la frecuencia con la que se debe realizar y el tipo de información que dicho test debe proporcionar. Sin embargo, las dos se deben aplicar de una manera amplia de tal forma que se pueda llegar a la detección temprana de entre el 70 y el 90 % de todos los brotes que tengan lugar y sólo así se podrán evitar nuevos brotes pandémicos del virus.

Estudios recientes ponen de manifiesto que un programa basado en la realización de test de manera repetida cada pocos días y que proporcionen resultados en un período muy corto de tiempo, actuaría como un filtro para la COVID-19, mediante la detección de casos positivos y su correspondiente aislamiento, incluyendo individuos tanto presintomáticos como asintomáticos (110). Así, un dispositivo de empleo en el punto de atención al paciente o por el mismo paciente en su vivienda (point-of-care) que sea lo suficientemente barato para ser usado de manera frecuente y de fácil uso, proporcionaría valores elevados de efectividad a nivel global para detectar una infección y actuar a tiempo, a pesar de no presentar la sensibilidad analítica del método RT-PCR, considerado como el método de referencia (Figura 3.9).

110 / Mina, M. J., Parker, R. and Larremore, D. B. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. *N Engl J Med* 2020; 383:e120

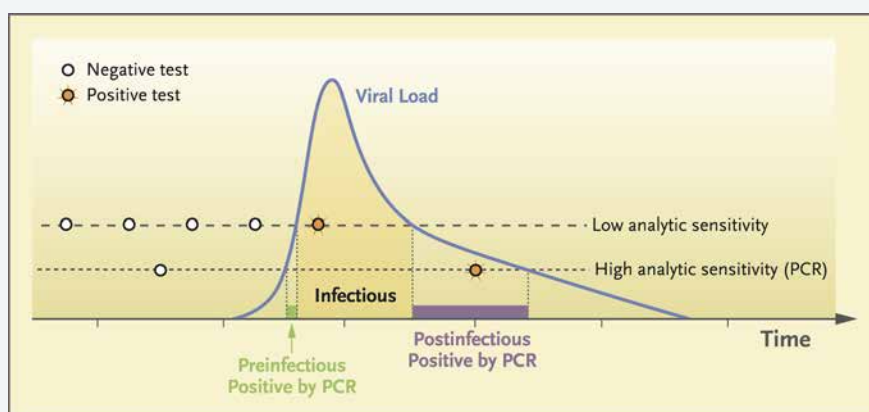


Figura 3.9. Pruebas de baja sensibilidad analítica realizadas con una alta frecuencia versus pruebas de alta sensibilidad analítica realizadas con baja frecuencia. La trayectoria de infección de una persona (línea azul) se muestra en el contexto de dos regímenes de vigilancia (círculos) con test de diferente sensibilidad analítica. El test de sensibilidad analítica baja se administra con frecuencia y el test de sensibilidad analítica alta con poca frecuencia. Ambos regímenes detectan la infección (círculos naranjas), pero solo la prueba de alta frecuencia la detecta durante la ventana de transmisión (sombreado), a pesar de su menor sensibilidad analítica, lo que lo convierte en un filtro más efectivo. La ventana durante la cual la RT-PCR detecta infecciones antes de la infectividad (verde) es corta, mientras que la ventana pos-infecciosa pero detectable por RT-PCR (violeta) es larga. De N Engl J Med 2020. Mina, M. J., Parker, R. and Larremore, D. B. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. 383:e120. Copyright © (2020) Massachusetts Medical Society. Reproducido con permiso de Massachusetts Medical Society. (110).

Igualmente, se han publicado modelos matemáticos que ayudan a hacer una estimación cuantitativa de la efectividad de la estrategia presentada (111). Entre ellos está el mostrado en la Figura 3.10.

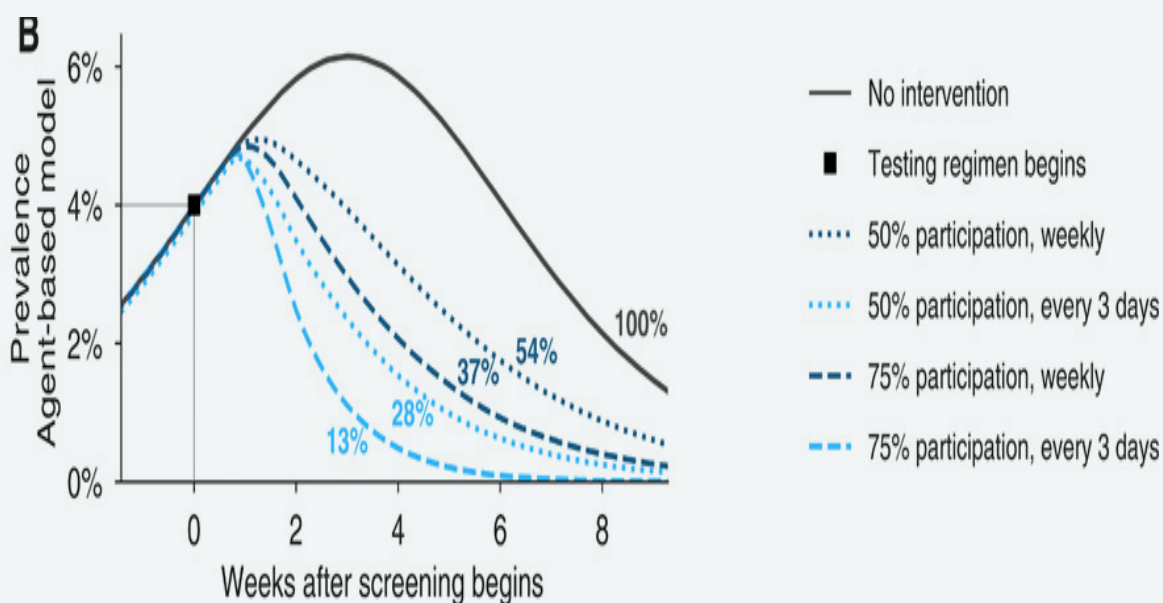


Figura 3.10. Modelo de predicción que pone de manifiesto que el cribado poblacional repetido suprime una epidemia en curso. Series de tiempo de prevalencia, medidas como el número total de individuos infecciosos, se muestran para escenarios sin intervención (líneas sólidas) y de cribado poblacional (varias líneas discontinuas; ver leyenda) para simulaciones estocásticas individuales. El cribado comenzó solo cuando la prevalencia alcanzó el 4% (recuadro) y las series de tiempo se modifican de manera que las pruebas comiencen en $t = 0$. Los escenarios muestran el impacto de una prueba con LOD 10^5 , sin demora en los resultados y asumiendo que un 10% de las muestras fueron tomadas de forma incorrecta (dando lugar a falsos negativos) para reflejar la disminución de la sensibilidad incurrida en la recolección de muestras en un escenario de prueba masiva. Las anotaciones muestran el número total de infecciones posteriores a la intervención, expresadas como porcentaje del número de infecciones que tendrían lugar en un escenario sin intervención, etiquetado como 100%. Tomado de Larremore, DB et al. (111).

111 / Larremore, D. B., Wilder, B., Lester, E., et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. Science Advances. 2021; 7:1, eabd5393

Se simuló una situación de epidemia en la que el cribado en una comunidad comenzó solo en el momento en que las infecciones no controladas alcanzaron una prevalencia del 4%. Para el estudio se consideró un test de análisis menos sensible que el RT-PCR pero rápido, con un límite de detección de 10^5 copias/mL y resultados en tiempo muy corto (0 días), asumiendo igualmente que el 10 % de las posibles muestras positivas serían negativas debido a un error en la recogida de muestra. Se muestra que el análisis del 75 % de las personas cada 3 días es suficiente para llevar la epidemia hacia la extinción en 6 semanas y reducir la incidencia acumulada en un 88%.

Una vez constatada la importancia de las pruebas de diagnóstico y la necesidad de aplicar estrategias efectivas para su aplicación, y a la vista de lo acontecido en los últimos meses, podemos decir que su aplicación e implementación ha sido desigual en los diferentes países afectados por la pandemia. El empleo generalizado de los test RT-PCR, muy sensibles, pero a la vez caros y lentos, sobre los test de antígenos, mucho más rápidos y baratos, pero con una sensibilidad entre 100 y 1000 veces menor, ha sido la estrategia seguida por muchos países demostrándose que no ha sido en muchos casos la más acertada. Si bien durante la primera ola los test de RT-PCR eran la única alternativa fiable disponible, la aparición de los test de antígenos en el mercado podía haber ayudado a mitigar el efecto de la segunda y la actual tercera ola si su uso se hubiese extendido y se hubiesen establecido programas de cribado efectivos no sólo para frenar rutas de contagio detectadas sino también para evitar su aparición.

Si nos centramos en los programas de diagnóstico, cribado y vigilancia descritos por la Comisión Europea, el 20 de octubre de 2020, se publicaron las últimas estrategias acordadas para realizar las pruebas con el fin de detectar infecciones activas (112). Estas estrategias se basan en la realización de pruebas de manera generalizada, priorizando a individuos sintomáticos (diagnóstico), personas que hayan estado en contacto con casos confirmados (rastreo), así como brotes severos de la enfermedad (control) y, si es posible, pruebas a individuos asintomáticos (vigilancia), dependiendo de los recursos disponibles, las capacidades de detección y rastreo de las diferentes instituciones, de acuerdo con las guías publicadas por los Centros Europeos de Enfermedad, prevención y control (ECDCs) (113).

Cuando las capacidades no son suficientes, los estados miembros deben priorizar las pruebas a individuos sintomáticos de manera objetiva, especialmente en aquellos con cuadros agudos. Se debe prestar especial atención en evitar y/o eliminar la transmisión de la COVID-19 en entornos como residencias de ancianos. El personal trabajando en estos entornos debe realizarse pruebas de test en intervalos regulares a través de programas eficazmente establecidos. Programas similares se deben aplicar a trabajadores de infraestructuras sanitarias y escolares. Además, se deben realizar pruebas a pacientes justo al ingresar en un centro hospitalario y durante los 14 días posteriores, con una frecuencia de al menos un test por semana. En caso de brotes perfectamente localizados, los estados miembros deben considerar realizar las pruebas a la mayoría de la población afectada por dicho brote, independientemente de que tengan o no síntomas. Las autoridades locales deben establecer esquemas para la realización de test en entornos críticos donde se prevea que puedan aparecer brotes, tales como escuelas y lugares de trabajo. Para todo ello, los estados miembros deben asegurar que poseen los centros necesarios donde realizar dichas pruebas, accesibles a su población, así como alentar a la población a participar en pruebas de cribado masivo.

112 / European Commission. COMMISSION RECOMMENDATION of 28.10.2020 on COVID-19 testing strategies, including the use of rapid antigen tests. [Internet] 2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/covid19_testingstrategies_recommendation_en.pdf

113 / European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 testing strategies and objectives [Internet] 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing-strategies-and-objectives>

La **celeridad con la que se realiza un test a un individuo y la comunicación de su resultado** a las autoridades sanitarias es crítica para aislar los casos positivos e iniciar las actividades de rastreo y vigilancia mencionadas anteriormente. Dichas notificaciones deben poder realizarse a través de plataformas automáticas como aplicaciones móviles u otros medios electrónicos. Los ECDCs recomiendan reportar a las autoridades locales la razón por la que se realiza el test junto con los resultados del mismo para ayudar a interpretar los datos recibidos y poder comunicarlos a su población.

Los ECDCs así como sus homólogos americanos (CDCs) y otras instituciones similares, han incluido los **test de antígenos** junto a los **test NAATs** (de amplificación de ARN viral) como las pruebas que se pueden emplear para detectar infecciones actuales y gestionar la aparición brotes en diferentes escenarios. Como ya se ha apuntado anteriormente, se debe tener en cuenta que la mayoría de los casos sintomáticos tienen un periodo de incubación entre 2 y 12 días después de producirse la infección, dato que es importante para determinar el momento en el que se realiza el test. La OMS establece unas pautas similares si bien especifica que los test NAATs deben usarse siempre para confirmar un caso de COVID-19, detectado inicialmente por un test de antígenos. Ante las diferentes pruebas rápidas de detección de antígenos existentes en el mercado, la OMS establece igualmente que sólo deben utilizarse aquellas que cumplan los criterios sensibilidad $\geq 80\%$ y especificidad $\geq 97\%$ y que hayan seguido estudios independientes de validación por laboratorios clínicos o de referencia a nivel nacional o internacional.

La Figura 3.11, muestra un diagrama que resume de manera sencilla la estrategia de rastreo que se debe seguir cuando se detecta un caso positivo de infección por SARS-CoV-2.

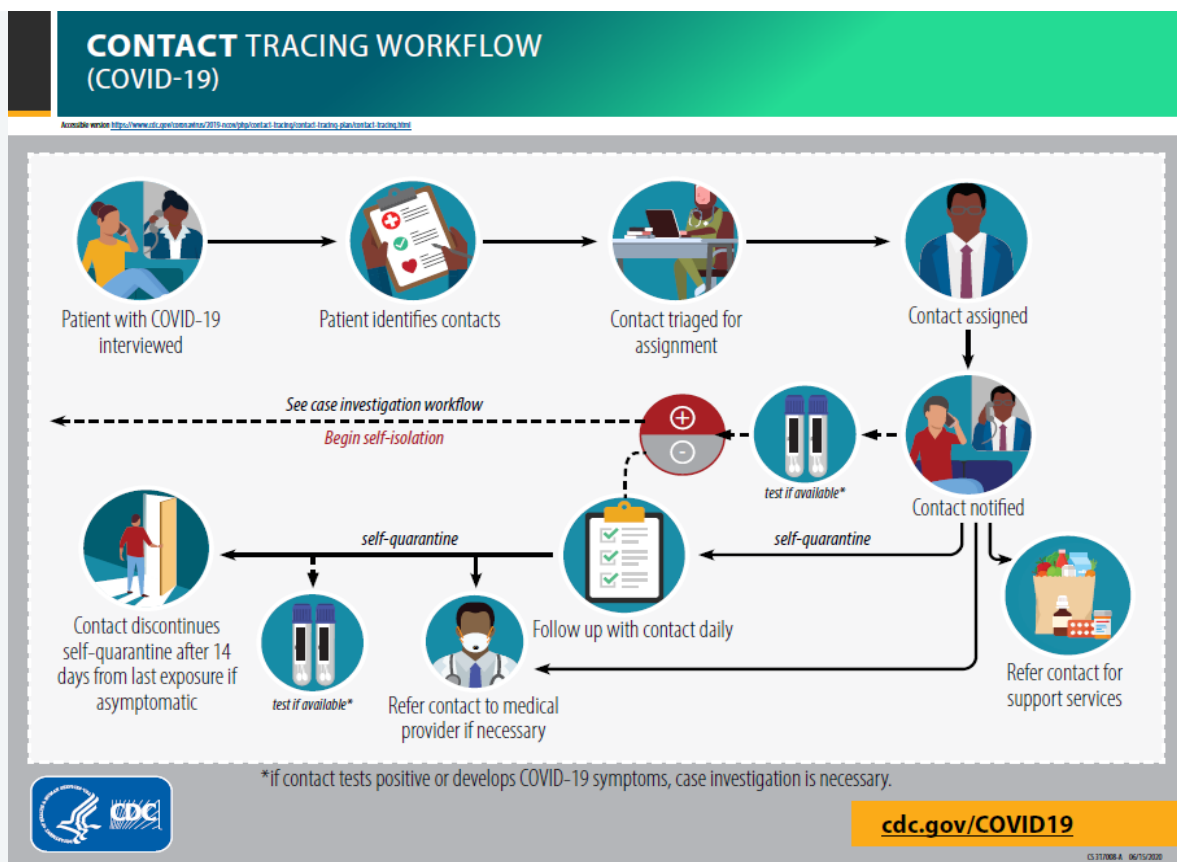


Figura 3.11. Diagrama mostrando el rastreo de contactos de una persona infectada por SARS-CoV-2 y cómo actuar para atajar el brote. Tomado de CDC.gov/COVID19, Contact Tracing Workflow (COVID-19).

La **detección de infecciones pasadas** se puede realizar mediante los **test serológicos** (de anticuerpos) en muestras de sangre, pero estas no se deben usar para diagnosticar una infección actual, excepto en casos muy excepcionales donde se puede permitir su uso si el acceso a los test víricos es limitado. Tal y como se apunta en el Tabla 3.3, una prueba de anticuerpos no proporciona información sobre una infección actual porque nuestro sistema inmunitario puede tardar entre 1 y 3 semanas en producir anticuerpos, siendo estos detectables entre 10 y 14 días después de haberse producido dicha infección. Igualmente, si el test da un resultado positivo, existe una probabilidad de que los anticuerpos detectados se hayan generado de una infección con un virus diferente de la misma familia. Igualmente, la inmunidad no está garantizada y se han reportado casos de reinfecciones, aunque han sido puntuales. Por todo ello, no se debe bajar la guardia, se debe continuar realizando las medidas de protección y seguir acatando las de contención establecidas.

¿Por qué un individuo debería hacerse una prueba, incluso sin mostrar ningún síntoma? Para proteger a la familia, amigos, colegas y, por último, pero no menos importante, a los grupos de riesgo.

Importante: la mayoría de las personas infectadas muestran pocos o ningún síntoma o ya son contagiosas antes de mostrar síntomas. Por lo tanto, un individuo puede ser portador del virus (y por ello contagioso) sin ser consciente de ello. Así lo refleja la gráfica de la Figura 3.12, publicada por el Ministerio de Sanidad español (114).

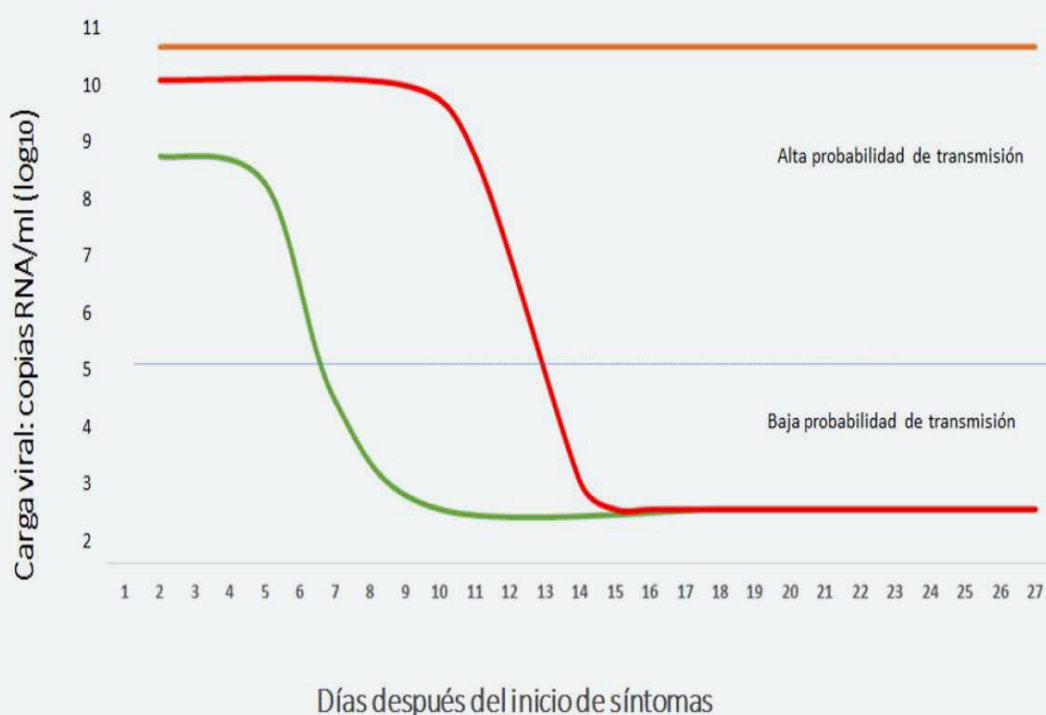


Figura 3.12. Dinámica de la carga viral de ARN de SARS-CoV-2, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja). Tomado de Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III (114).

114 / Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III. INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS FRENTE A SARS-CoV-2. Gobierno de España. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf

Igualmente, en su último informe de revisión sobre las estrategias de detección precoz, vigilancia y control de la COVID-19, publicado en diciembre de 2020 (115), establece las prioridades de utilización de las diferentes pruebas de diagnóstico de infección activa (PDIA) en pacientes con síntomas compatibles con COVID-19 y en función de los ámbitos en las que se realizan, del cuadro clínico de los pacientes y teniendo en cuenta tanto su utilidad como su disponibilidad. Estas aparecen reflejadas en el esquema de la Figura 3.13.

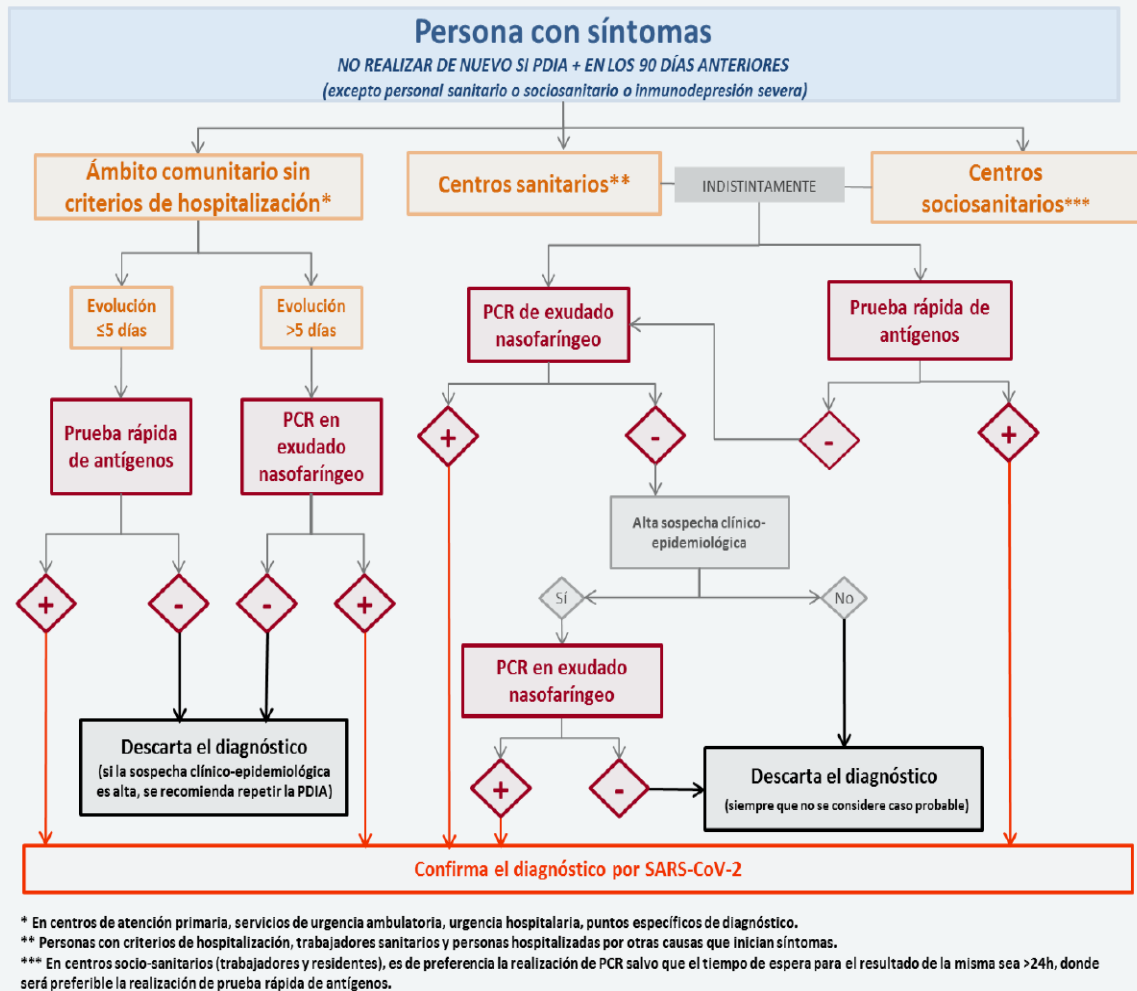


Figura 3.13. Algoritmo de diagnóstico en personas sintomáticas. Tomado de Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III (115).

Se diferencia entre el ámbito comunitario, que incluye personas sin criterios de hospitalización en atención primaria, servicios de urgencia ambulatoria, urgencias hospitalarias o puntos específicos de diagnóstico establecidos al efecto, así como el ámbito sanitario y sociosanitario, que incluye personas con criterios de hospitalización, trabajadores sanitarios, personas hospitalizadas por otras causas que inician síntomas, trabajadores y residentes de centros sociosanitarios. En ambos casos se contempla el empleo de las pruebas rápidas de antígeno y de PCR dependiendo de la evolución de la sintomatología en el ámbito comunitario y el empleo de unas u otras pruebas de manera indistinta en el ámbito sanitario.

115 / Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III. ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf

Una vez que se ha confirmado un caso, se define el protocolo que se debe seguir para realizar el diagnóstico tras el rastreo de los contactos estrechos con el individuo infectado (Figura 3.14), diferenciando igualmente entre los dos ámbitos mencionados anteriormente.

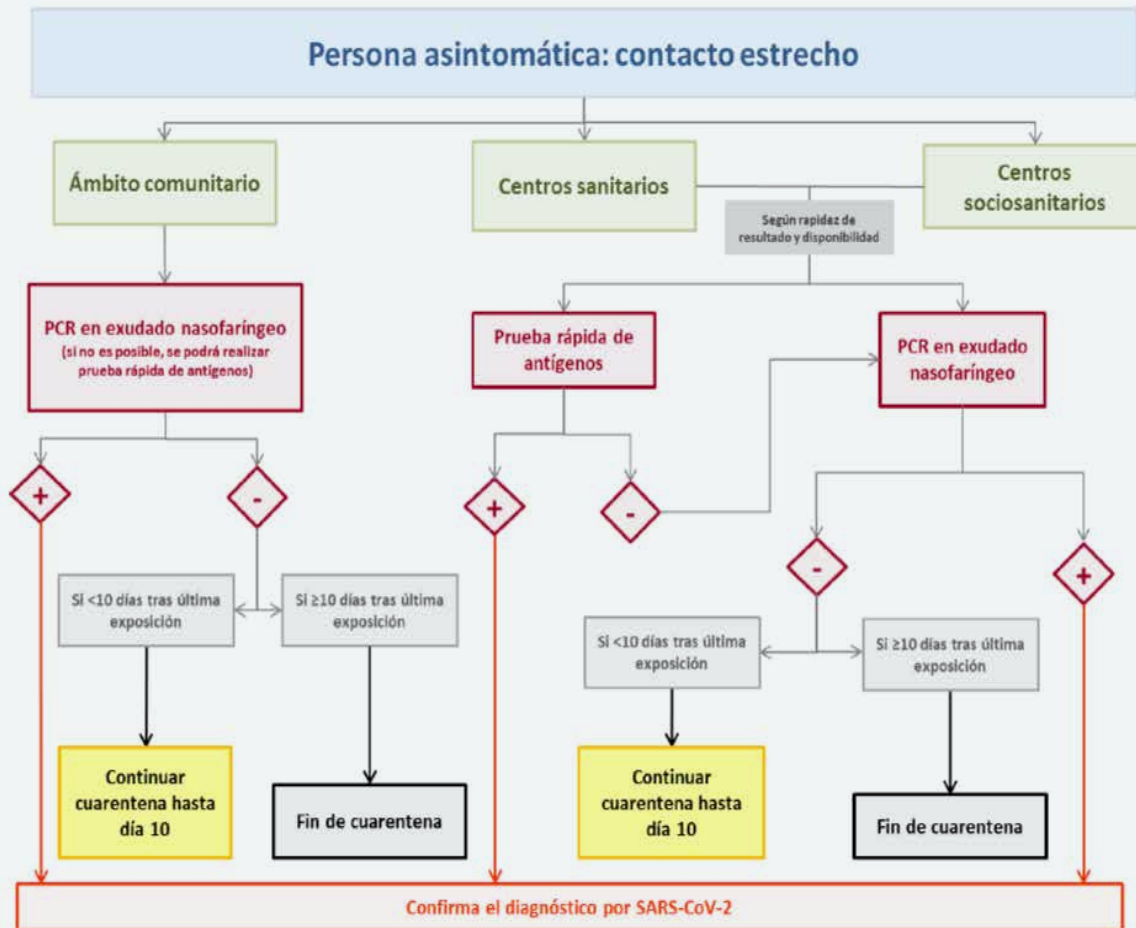


Figura 3.14. Algoritmo de diagnóstico en contactos estrechos asintomáticos. Tomado de Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III (115).

En los programas de rastreo, se podrá priorizar la realización de las pruebas de diagnóstico a determinados colectivos como personas vulnerables, personas que atienden a personas vulnerables, convivientes o personas trabajadoras esenciales.

Se informa que, ante la poca información aún disponible sobre el rendimiento de las pruebas rápidas de antígenos en población asintomática, la prueba diagnóstica será preferentemente una PCR. Sin embargo, en función del ámbito, de la disponibilidad y operatividad se podrá utilizar un test rápido de detección de antígeno (según Figura 3.14), sobre todo en entornos donde se espera una alta probabilidad de un resultado positivo, como en el caso de los contactos convivientes o en brotes y donde la rapidez del tiempo de respuesta ayude al manejo eficaz de los contactos.

Asimismo, se han definido programas de cribado, los cuales han de estar dirigidos y relacionados exclusivamente a una elevada transmisión en un área geográfica o comunidad, con el objetivo de realizar una intervención sanitaria rápida y eficiente. Se incluyen cribados puntuales, dirigidos a determinados grupos poblacionales, cribados periódicos en personas trabajadoras y residentes de centros sanitarios o sociosanitarios, y cribados sistemáticos ante nuevos ingresos en centros sanitarios o sociosanitarios o de forma previa a algunas actuaciones asistenciales. La Figura 3.15 presenta un esquema de estos programas.

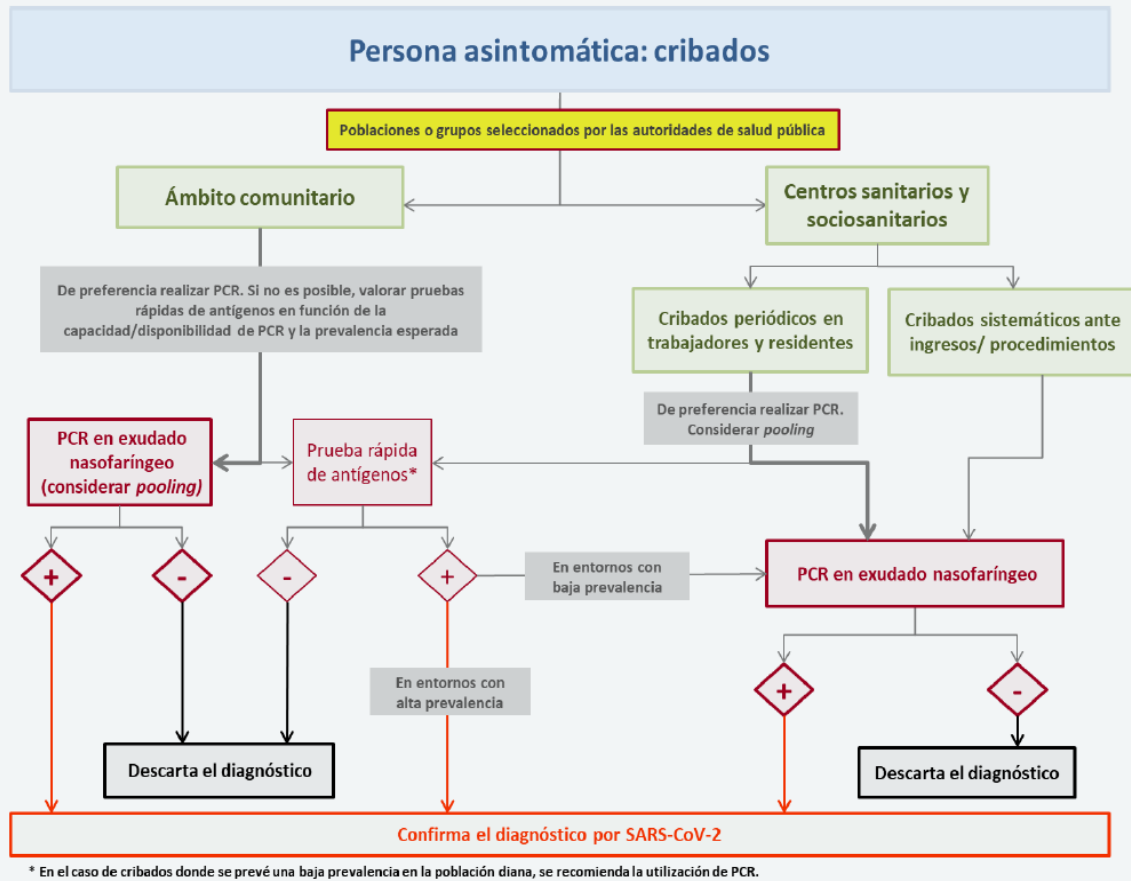


Figura 3.15 Algoritmo de diagnóstico en programas de cribado. Tomado de Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III (115).

En este caso se incluye la posibilidad de realizar test PCR en forma de lotes o pooling con el fin de optimizar recursos. Esta estrategia consiste en realizar ensayos de PCR juntando las muestras de varias personas a la vez. Si el resultado es negativo, el coste por análisis disminuye considerablemente mientras que la rapidez por análisis se multiplica, ya que se entiende que todas las muestras están libres del virus. Si resulta positivo, hay que hacer la prueba individualmente a cada muestra. Igualmente, esta aproximación es muy ventajosa en la monitorización de sectores como el sanitario o personas que viven en residencias ya que se puede realizar la prueba con cierta regularidad al mismo grupo poblacional de tal forma que se reduce la probabilidad de falsos negativos.

3.4.12. Perspectivas tecnológicas en el diagnóstico de la COVID-19

Las perspectivas de la evolución del diagnóstico de la COVID-19 apuntan a la identificación de nuevos biomarcadores tanto virales como del huésped que acabarán incorporándose a las rutinas del diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, las innovaciones tecnológicas para conseguir que los test sean más rápidos, eficaces y fiables, además de poderse implementar en diversos ámbitos como determinados sectores laborales, centros docentes, residencias, aviones, aeropuertos, etc. A continuación, se enumeran algunas de las posibles vías que ya están siendo objeto de estudio en este momento:

BIOMARCADORES

IgA en muestras de suero y de saliva: Estas inmunoglobulinas se contemplan por su gran potencial en el diagnóstico de la COVID-19. Entre sus particularidades, está el hecho de que suelen encontrarse en las mucosas lo que permitiría su detección de forma no invasiva, por ejemplo, en la saliva o en la mucosa nasal. En el caso de la COVID-19, ya se han reportado varios estudios en los que se apunta la relevancia de la medida de esta inmunoglobulina en saliva.

Identificación de nuevas proteínas o epítomos virales: La identificación de nuevos epítomos virales es fundamental tanto para el desarrollo de potenciales vacunas como el análisis del perfil inmunológico de pacientes que han padecido la enfermedad. En este sentido, se ha analizado la respuesta inmunológica en pacientes hospitalizados y dados de alta respecto a las fracciones peptídicas de la proteína S del SARS-CoV-2. Estos resultados permiten identificar las fracciones con mayor inmunogenicidad y el potencial uso de un determinado suero como agente neutralizante (116).

Ferritina: La ferritina es una proteína cuya función principal reside en la acumulación de hierro, siendo fundamental para mantener la homeostasis de este micronutriente. Su alteración está relacionada a procesos inflamatorios, metabolismo de hierro, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Citoquinas: Las citoquinas, y en particular la interleuquina-6 (IL-6), son marcadores muy importantes de procesos inflamatorios. De acuerdo a diversos análisis sistemáticos y meta-análisis de estudios realizados a nivel mundial, se concluye que incrementos en los niveles de IL-6 en plasma se correlacionan con el riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 positivos (117).

Proteína de resistencia a Mixovirus: La expresión de esta proteína ocurre como respuesta a infecciones virales. Este biomarcador puede utilizarse para determinar el origen de la infección (vírica o bacteriana) y así poder aplicar un tratamiento más efectivo al paciente. Se ha reportado la utilidad de dispositivos del tipo PoC (Point-of-Care) para la determinación de dicha proteína y proteína C reactiva (FebriDx, Lumos Diagnostics, Sarasota, FL, USA) capaces de determinar el tipo de infección en 10 minutos con una gota de sangre del paciente (118).

116 / Zhang, B. Z. et al. Mining of Epitopes on Spike Protein of SARS-CoV-2 from COVID-19 Patients. *Cell Research* 2020; 702–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0366-x>

117 / Mehta, Muhammad, A., Rawish, F., and Ragheb, A. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, 2020; 0–1. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>

118 / Pulia, M. S. et al. Multi-Tiered Screening and Diagnosis Strategy for COVID-19: A Model for Sustainable Testing Capacity in Response to Pandemic. *Annals of Medicine*. 2020; 207–14 Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1763449>

Marcadores de susceptibilidad genética: La susceptibilidad y severidad de la enfermedad asociada a la COVID-19 se ha asociado a los genes responsables de la respuesta del sistema inmune, así como a la proteína que permite el ingreso del virus a las células humanas. Un estudio de asociación del genoma completo se realizó con 1980 pacientes de 7 hospitales ubicados en epicentros de España e Italia. El clúster de genes 3p21.31 fue identificado como un locus de susceptibilidad en pacientes positivos a COVID-19 con falla respiratoria, además confirmando una relación estrecha con el grupo sanguíneo ABO (119).

Secuenciación genética: La conocida como Next Generation Sequencing (NGS) es una tecnología emergente que permite descifrar en un amplio rango la contribución de las configuraciones de todos los receptores específicos que se han desarrollado durante el proceso de inmunización adaptativa frente a una infección, enfermedad autoinmune o cáncer. En este sentido, se han secuenciado los receptores presentes en células T y B en la sangre de pacientes recuperados de COVID-19 (> 14 millones de secuencias de receptores), detectándose patrones relacionados a la severidad de la enfermedad (120).

Perfiles ómicos: El estudio de la proteómica del plasma de pacientes hospitalizados por COVID-19 ha permitido identificar 27 potenciales biomarcadores proteicos que son diferencialmente expresados de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad en la escala definida por la OMS. El análisis de dichos marcadores podría realizarse de forma rutinaria en los hospitales para guiar la toma de decisiones en el tratamiento e identificar posibles estrategias terapéuticas. Por otro lado, también se ha estudiado el perfil de respuesta inmunológica al COVID-19 mediante el uso de microarrays comerciales de péptidos asociados al genoma del virus. Dichos arrays permiten el análisis de anticuerpos serológicos (IgG, IgA e IgM) frente a un número muy elevado de péptidos (≈ 4800) (121). Los resultados de este tipo de estudios brindan información crucial respecto a la respuesta inmunológica y permiten identificar antígenos específicos para el desarrollo de vacunas y/o terapias de la enfermedad.

Compuestos Orgánicos Volátiles (VOCs): La espiración del paciente es un tipo de muestra que se ha considerado de vital importancia debido a que resulta no invasiva o semi-invasiva como lo es la toma de muestra convencional por hisopado nasofaríngeo. La fase gaseosa de la espiración está compuesta por nitrógeno, dióxido de carbono y VOCs presentes en concentraciones picomolares. Estos compuestos provienen de la actividad metabólica de las células y pueden ser producidos como consecuencia de diferentes patologías. Diversos patrones de VOCs se han identificado en pacientes COVID-19 positivos, los cuales pueden distinguirse de personas sanas, así como en el caso de otras enfermedades como cáncer pulmonar (122).

119 / Ellinghaus, D. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020; NEJMoa2020283. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>

120 / Schultheiß, C. et al. Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease. *Immunity*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024>

121 / PEPperCHIP® SARS-CoV-2 Proteome Microarray [Internet] 2020. Disponible en: <https://www.pepperprint.com/products/pepperchipr-standard-microarrays/pepperchipr-sars-cov-2-proteome-microarray/>

122 / Chen, X. et al. Breath-Borne VOC Biomarkers for COVID-19. *MedRxiv*. 2020; 2020.06.21.20136523 Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20136523>

INNOVACIONES TECNOLÓGICAS

Si bien las herramientas de las que disponemos hasta la fecha en el mercado se basan en su mayoría en plataformas previas adaptadas para detectar los biomarcadores identificados del SARS-CoV-2, a lo largo de estos meses de pandemia se han reportado nuevas plataformas tecnológicas que pretenden solucionar las limitaciones identificadas en aquellas existentes, como puede ser el tiempo de análisis y su falta de portabilidad en el caso de las tecnologías de RT-PCR o la falta de sensibilidad o el hecho de que la información proporcionada sea cualitativa, de las cuales adolecen los test rápidos de antígenos y serológicos. Así, en este apartado se muestran ejemplos representativos de tecnologías recientes propuestas como soluciones factibles a dichas limitaciones.

Se ha reportado recientemente el desarrollo de un dispositivo portátil para la detección multiplexada de varias secuencias específicas del ARN viral, que no requiere de etapas de amplificación y permite cuantificar la concentración de las hebras específicas del virus mediante la implementación de un sistema de lectura fluorescente realizado con un teléfono móvil (123). El ensayo se basa en la técnica del CRISPR-Cas13a, y muestra una mejora en la sensibilidad por el hecho de abordar la detección de múltiples secuencias del ARN del virus. Dicha sensibilidad alcanza las 100 copias / mL en menos de 30 min y el dispositivo puede detectar de manera precisa secuencias de ARN previamente extraídas de muestras clínicas en menos de 5 min. Un esquema del principio de funcionamiento se muestra en la Figura 3.16.

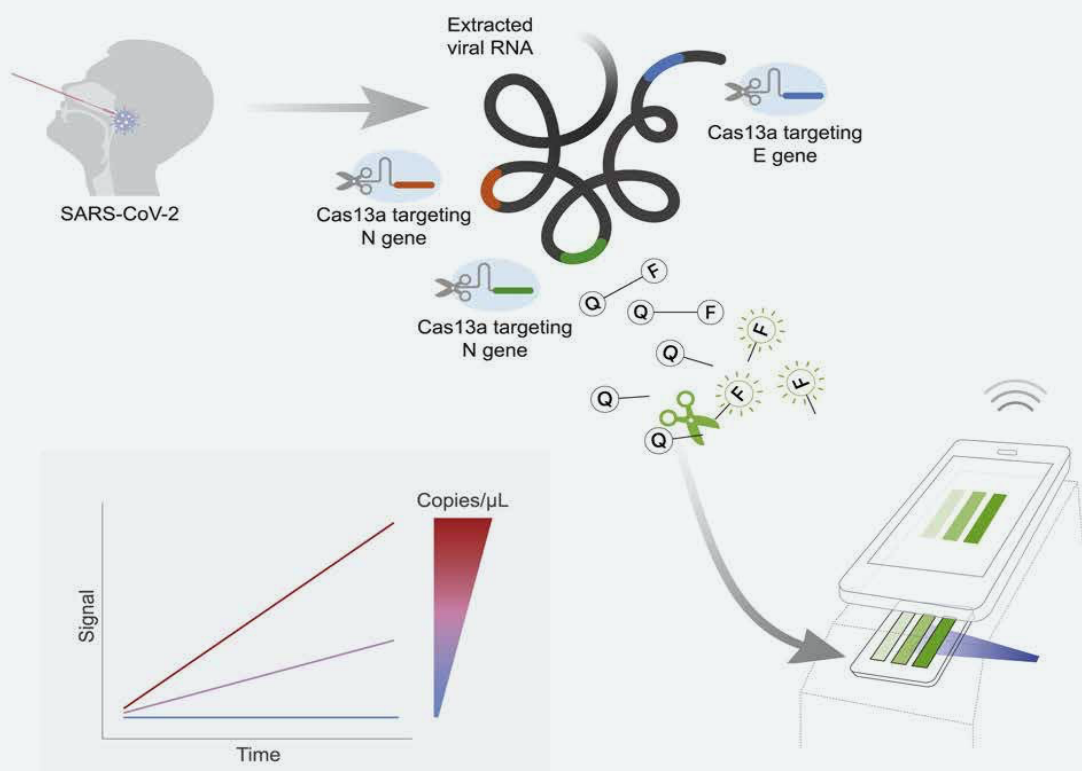


Figura 3.16. Esquema del principio de funcionamiento de un test de ARN viral portátil y cuantitativo. Reproducido de Cell, 2021. Fozouni, P., Son, S., León Derby, M. D. et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-Cas13a and mobile phone microscopy. 184, 323–333. Copyright (2021), con permiso de Elsevier. (123).

123 / Fozouni, P., Son, S., León Derby, M. D. et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-Cas13a and mobile phone microscopy. Cell. 2021; 184, 323–333

En otro estudio reciente se describe un biosensor basado en un inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) en el que se implementaron varios inmunoensayos para la detección de la proteína nucleocápside (NC) del SARS-CoV-2 (124). Esta proteína es más abundante en la estructura del virus que la proteína espiga pero presenta una homología superior a las proteínas NC de otros coronavirus. Por ello, en este trabajo emplearon tecnología de phage display para generar cuatro anticuerpos contra el fragmento variable de esta proteína. Los anticuerpos generados se unen específicamente y con alta afinidad a determinantes antigénicos de la proteína, pero no a las NC de otros coronavirus. Se incorpora un lector de las tiras para obtener resultados semicuantitativos de la infección por el virus. Un esquema se muestra en la Figura 3.17.

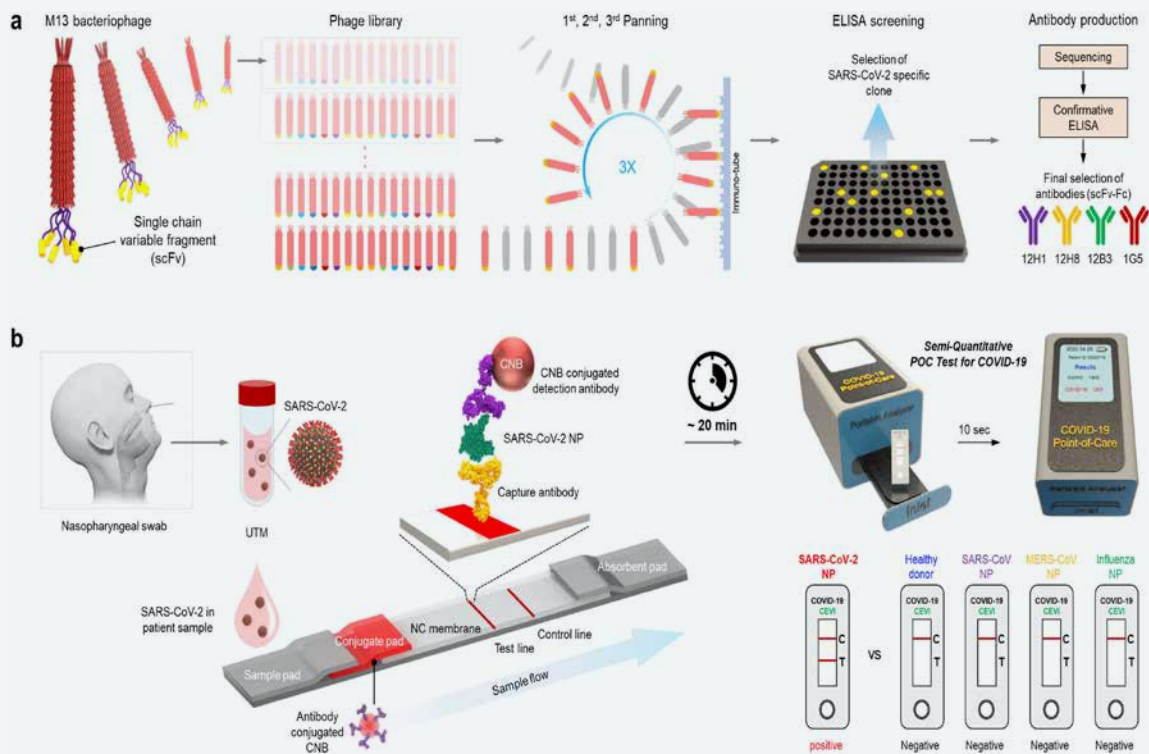


Figura 3.17. Esquema del principio de funcionamiento de un LFIA específico para la detección semicuantitativa de la proteína NC del virus SARS-CoV-2. Reproducido de Biosens. Bioelectron, 2021. Kim, HY., Lee, JH., Kima, MJ. et al. Development of a SARS-CoV-2-specific biosensor for antigen detection using scFv-Fc fusion proteins. 175, no 112868. Copyright (2021), con permiso de Elsevier. (124).

La detección multiplexada de anticuerpos ha sido realizada con un microarray de fluorescencia. Es una plataforma de alto rendimiento basada en el empleo de antígenos del SARS-CoV-2 inmunológicamente relevantes, junto con antígenos del SARS-CoV y del MERS-CoV y otros virus respiratorios (125). La comparación de los perfiles de anticuerpos detectados con el microarray en sueros control recogidos antes de la pandemia con sueros de personas enfermas por COVID-19 demuestra una perfecta discriminación entre estos dos grupos y el rendimiento óptimo del empleo combinado de antígenos de la proteína espiga y nucleocápside (Figura 3.18). Se ofrece este array como herramienta de diagnóstico que puede ser usado en laboratorios de análisis, así como una herramienta epidemiológica que permite de manera más precisa estimar la carga causada por esta enfermedad, al igual que como una herramienta de investigación para correlacionar respuestas inmunitarias con resultados clínicos.

124 / Kim HY, Lee JH, Kim MJ, et al. Development of a SARS-CoV-2-specific biosensor for antigen detection using scFv-Fc fusion proteins. Biosens Bioelectron. 2021;175:112868. doi:10.1016/j.bios.2020.112868

125 / Assis, R. R., Jain, A., Khan, S. et al. Analysis of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 convalescent blood using a coronavirus antigen microarray. Nat. Comm. 2021;12, 6

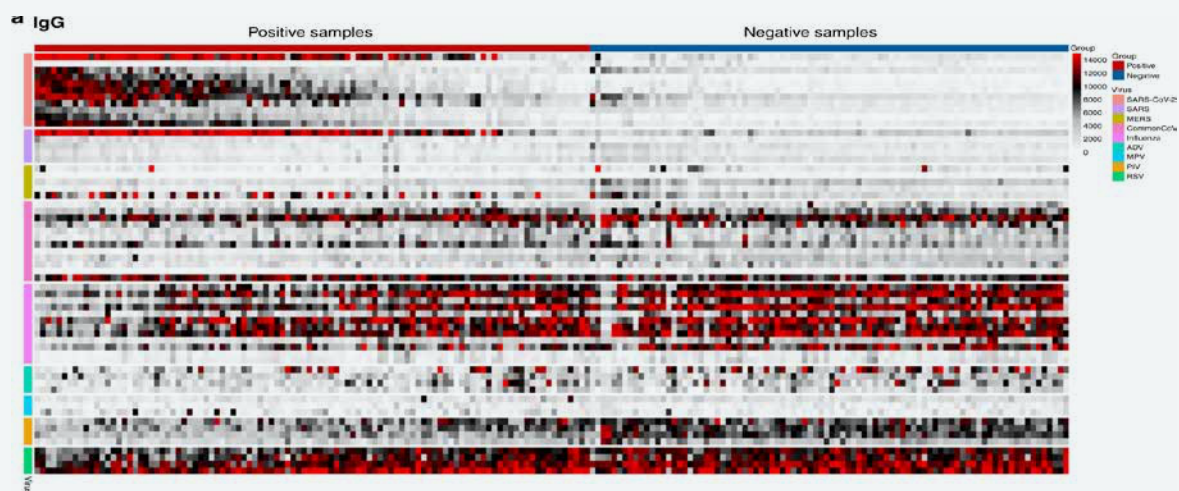


Figura 3.18. Mapeo de la reactividad de IgGs contra cada antígeno incluido en el microarray organizado en filas de color codificado para cada virus, para muestras de sangre organizadas en columnas y clasificadas como positivas (PCR positive) o negativas (recogidas antes de la pandemia). La reactividad se presenta por color (blanco= baja, negra=media, rojo=alta). Tomado de Assis, R.R. et al. (125).

3.5. Proyectos en la temática DIAGNÓSTICO que se desarrollan en el CSIC

DETECCIÓN DEL VIRUS-ARN VIRAL-ANTÍGENOS

PROYECTOS

IP/CENTRO

Mario Fernández Fraga/ Juan Ramón Tejedor (CINN)

Diseño de balizas moleculares para la identificación rápida y eficaz de especies de ARN de SARS-CoV-2 en muestras de pacientes de COVID-19 [1, 2]

IMPACTO

El proyecto ha ideado un sistema de detección basado en sensores de ADN (balizas moleculares) que emiten fluorescencia en presencia del material genético del virus. El objetivo es detectar la presencia del ARN del SARS-CoV-2 en la muestra de una manera rápida y eficaz, sin necesidad de los procedimientos que requieren las PCR. Mediante el empleo de un sistema molecular de retroalimentación de la señal, las balizas son capaces de activarse y emitir fluorescencia en presencia del ácido nucleico diana, lo cual permite detectar el ARN del virus en la muestra. Se espera reducir tiempos y costes de procesamiento por muestra entre un 20% y un 50%.

IP/CENTRO

Javier Tamayo (IMN)

Ultrasensitive detection of COVID 19 N protein by means of a high throughput optoplasmonic technology for the rapid screening of patients [1]

El objetivo es generar un biosensor ultrasensible para la detección del SARS-CoV-2. El método se basa en los fenómenos físicos que surgen cuando unas partículas de oro de dimensiones nanométricas, denominadas nanopartículas plasmónicas, detectan la presencia de las proteínas del coronavirus, lo que causa una amplificación de la señal emitida por las nanopartículas plasmónicas, que permite llegar a límites de detección sin precedentes y además es muy estable. Estas pruebas son rentables, fáciles de usar y no necesitan equipos sofisticados como las PCR. La muestra se recolecta a través de un hisopo nasal y se puede leer con un simple microscopio óptico. El resultado de unas 100 muestras podría estar listo entre 12 y 24 horas como máximo.

IP/CENTRO

Luis Blanco, Miguel Vega (CBMSO) y Felipe Cortés (CNIO)

**SARS-COV-2 diagnosis by phi29 polymerase amplification [2, 9]
SARS-CoV-2 [4]**

Basado en la enzima ADN polimerasa de phi29 (phi29pol), se desarrolla un dispositivo portátil, similar a un test de embarazo, que permita diagnosticar la enfermedad de forma sencilla, rápida y fiable.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Francisco Rodriguez, Hugh Reyburn, Jose M. Casasnovas, Jose Miguel Rodriguez, y Mar Vales (CNB)

Ensayos para la identificación de Individuos seropositivos para covid19 mediante antígenos recombinantes producidos en distintos sistemas de expresión (células de mamíferos, bacterias y células de insectos) [1, 4]

IP/CENTRO

Arben Merkoçi (ICN2)

Rapid diagnosis of COVID-19 and other viral upper respiratory tract infections through a rapid paper-based device [1]

IP/CENTRO

Guillermo Rodrigo (I2SYSBIO)

COV-CRISPIS / Rapid, ultraspecific, and portable SARS-CoV-2 diagnostics based on CRISPR-Cas technologies and commercial immunochromatographic assay strips [3]

IMPACTO

Producción de distintas proteínas del SARS-CoV-2 y su incorporación a test de diagnóstico de seropositividad. La capacidad de estos antígenos para detectar la presencia de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 en sueros de pacientes convalecientes se explora para el desarrollo de pruebas diagnósticas en diferentes estadios de inmunidad en personas infectadas, -herramienta clave para estudios epidemiológicos- detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes o hacer seguimiento temporal de la inmunidad de los pacientes.

Desarrollo de una plataforma de diagnóstico fácil de usar, portátil y barata para la detección de SARS-CoV-2. Aborda uno de los principales problemas que enfrentan los sistemas de salud: el déficit de dispositivos de diagnóstico confiables. Mediante la ampliación de la plataforma se integrará a su vez el diagnóstico adicional de Influenza A, Influenza B y virus sincitial respiratorio humano (HRSV), con capacidad de detectar simultáneamente los 4 virus principales que causan infecciones graves del tracto superior. Proporcionará al personal de atención médica una gran ventaja durante la próxima ola de infección, lo que permitirá diagnosticar y clasificar a los pacientes de manera efectiva.

Las herramientas CRISPR de edición genética son un método sencillo y barato que permite cortar y pegar el material genético y así reemplazar, por ejemplo, genes dañados por otros sanos. El estudio plantea su uso para detectar el SARS-CoV-2. El método consiste en utilizar una proteína denominada nucleasa Cas, capaz de cortar ADN o ARN, y un pequeño ARN que sirve de guía. La activación de esta enzima al unirse al material genético derivado del virus produce una señal de fluorescencia que puede leerse fácilmente. Se pueden usar tiras como las que se utilizan en las pruebas de embarazo, con lo que sería posible el autodiagnóstico y obtener el resultado en menos de una hora.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

PROYECTOS

IP/CENTRO

Hugh Reyburn, Mar Valés, José María Casanovas y José Miguel Rodríguez Frade (CNB)

Kit ELISA de diagnóstico para la identificación de individuos seropositivos para SARS-CoV-2 [1, 4]

IMPACTO

El proyecto ha desarrollado un test de detección de anticuerpos que permite conocer la inmunidad frente a Covid-19 con cerca de un 100% de fiabilidad, según estudios realizados en colaboración con los hospitales universitarios de La Princesa y La Paz, en Madrid. Se trata de un test en formato kit ELISA producido por la biotecnológica española Immunostep que ya ha llegado al mercado para identificar quién ha contraído el virus y está inmunizado. Podrá servir para hacer un seguimiento de las personas vacunadas. El test se basa en una proteína del virus que no se había usado en diagnóstico y que puede ejercer como antígeno para revelar la respuesta inmunitaria frente al SARSCoV-2. La prueba detecta tres tipos de anticuerpos y permite conocer a las personas que han estado en contacto con el coronavirus y se han inmunizado.

Es una herramienta muy útil para identificar a las personas que han desarrollado protección inmunitaria frente al coronavirus y para diseñar una estrategia de vacunación eficiente de la población. Con este ensayo se puede distinguir qué personas han generado respuesta a la vacuna de aquellas que se han contagiado y responden frente al virus completo.

MULTIPLEX DETECCIÓN VIRUS + ANTICUERPOS

PROYECTOS

IP/CENTRO

Pilar Marco (IQAC) y César Fernández (CID)

Point-of-care tests for the rapid detection of SARS-CoV-2 (POC4CoV) [1]

IMPACTO

Uno de los retos para lograr un diagnóstico efectivo es conseguir test aplicables cerca del punto de atención al paciente, disponibles en los centros de salud de atención primaria y para los servicios de emergencia y atención a domicilio. Con este objetivo, se han diseñado dos dispositivos que podrán detectar simultáneamente varios biomarcadores de la infección por SARS-CoV-2 de forma rápida, fiable y a bajo coste. Se podrá saber si el paciente está infectado y en qué etapa se encuentra la enfermedad, lo que permitirá monitorizar su progreso. La detección de los biomarcadores se realizará gracias a la utilización de biorreactivos específicos (anticuerpos, antígenos, péptidos o sondas de ADN) que facilitarán el reconocimiento específico de proteínas virales o anticuerpos (inmunoglobulinas IgG o IgM), producidos por el paciente como respuesta a la infección o ARN viral, respectivamente.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Laura Lechuga (ICN2)

Combatting COVID-19: advanced nanobiosensing platforms for poc global [8]

IMPACTO

El proyecto europeo Convat diseña un nuevo dispositivo portátil para detectar el coronavirus en menos de 30 minutos, a partir de una muestra de fluido nasofaríngeo o saliva y sin necesidad de análisis en laboratorios clínicos. Este dispositivo cuenta con un biosensor basado en nanotecnología óptica. Consiste en un microchip con unas guías de onda interferométricas, combinado con microfluídica e ingeniería óptica y electrónica, cuya tecnología se basa en la experiencia del equipo del CSIC para la detección de biomarcadores de cáncer y alergias. El proyecto aborda dos estrategias de diagnóstico: (i) la detección directa del virus entero (que permite también cuantificar la carga viral) y (ii) la identificación del ARN viral. La primera tecnología hace posible la detección y la cuantificación en un solo paso, sin necesidad de ampliar la muestra, como sí sucede con la técnica PCR. En la segunda estrategia de manera simultánea y en el mismo test se realiza un análisis para determinar qué tipo de virus contiene la muestra, diferenciando entre coronavirus, el virus de la gripe o la neumonía, por ejemplo. Este dispositivo será sobre todo muy útil dentro de unos años, cuando el virus conviva con nosotros una vez superada la pandemia.

TRIAJE DE PACIENTES - SEVERIDAD-PRONÓSTICO

PROYECTOS

IP/CENTRO

David Bernardo (IBGM (UVA))

Biomarcadores de pronóstico y mecanismos de inflamación mediante citometría de masas y multiplex [1]

IMPACTO

El proyecto persigue: (i) desarrollar nuevos biomarcadores que permitan predecir el pronóstico de los pacientes al ingreso (mejor y peor, definido este último como ingreso en la UCI), lo que permitiría un uso más racional de los recursos sanitarios., y (ii) evaluar el efecto que los compuestos inmunomoduladores pueden ejercer de forma individualizada en cada paciente con el fin de diseñar una medicina personalizada que mejore el tratamiento de la enfermedad.

IP/CENTRO

Lara Lloret (IFCA)

Desarrollo de aplicaciones de inteligencia artificial para la asistencia al diagnóstico de neumonía con radiografías de tórax [1]

La continua saturación del sistema de salud unido a la utilización masiva de radiografías de tórax para el diagnóstico rápido de neumonía asociada a COVID-19 hace necesario tener una herramienta de asistencia al diagnóstico basada en técnicas automáticas para poder agilizar el triaje (especialmente por profesionales no radiólogos). El proyecto propone un sistema basado en redes neuronales para asistir en el diagnóstico de COVID-19, que permita un diagnóstico más rápido y una mejora del manejo clínico de los pacientes.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Francisco Albiol (IFIC)

Screening radiográfico, de inspección de tórax en pacientes con COVID19 [2]

IMPACTO

Desarrollo de un sistema de screening radiológico basado en inteligencia artificial para ayudar a identificar la severidad de la neumonía generada por la COVID-19.

IP/CENTRO

Jorge Camacho (ITEFI)

ULTRACOV : Ecógrafo inteligente para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad COVID-19 [5, 14]

Desarrollo de un ecógrafo pulmonar para la detección de la enfermedad. La nueva herramienta tomará imágenes de los pulmones y combinará la inteligencia artificial, que simplifica la interpretación de las imágenes, en un equipo de fácil manejo y desinfección que reduce el riesgo de contagio del personal sanitario. Frente a otras tecnologías similares, esta herramienta ofrecerá la ventaja de medir de forma automática el grado de afectación de los pulmones, lo que hará más sencillo el examen y mejorará el manejo y seguimiento de los pacientes.

DISPOSITIVOS TOMA DE MUESTRA

PROYECTOS

IP/CENTRO


Juan Rodriguez Hernandez (ICTP)

Desarrollo y fabricación de hisopos por impresión 3D para la elaboración de kits de extracción de muestras COVID19: validación hospitalaria de su uso [1]

IMPACTO

Diseño, fabricación y validación hospitalaria de kits de toma de muestra para la identificación de posibles positivos COVID-19 de manera rápida, eficiente y deslocalizada utilizando la fabricación aditiva (FA) 3D. La base de este proyecto pionero a nivel europeo, es la utilización de la fabricación aditiva (FA) "in-house" para poder fabricar hisopos que puedan ser utilizados en la toma de muestra con garantías. Expertos en impresión 3D, centros de investigación y hospitales punteros trabajarán para ello de manera conjunta. Además de desarrollar un kit con un hisopo (bastoncillo) con características similares a los comerciales en un plazo corto para poder hacer frente a la actual situación, se pretende optimizar los diseños para obtener un muestreo de mayor calidad.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse; [10] Fundación BBVA; [11] Junta de Andalucía; [12] Gobierno de Cantabria; [13] Agencia Valenciana de Innovación; [14] Empresas participantes

The background features a dark blue field with out-of-focus, glowing blue circles (bokeh). In the foreground, there are clusters of red, irregularly shaped structures, some with small yellow/orange spots, resembling biological cells or protein aggregates. The text is overlaid on the upper left portion of the image.

4. ACTUACIONES EN TRATAMIENTO Y VACUNAS

4.1. TRATAMIENTO: el esfuerzo desde la investigación para curar la covid-19

Autoras: Sonia Zúñiga, Dolores González Pacanowska y M. Victoria Moreno-Arribas

4.1.1. Consideraciones generales y perspectivas

El descubrimiento y la implementación de nuevas terapias frente al COVID-19 está suponiendo una carrera a contrarreloj para afrontar esta situación de emergencia. Mientras que al inicio de la pandemia la información de la que se partía era escasa, a lo largo de los últimos meses la comunidad científica ha respondido de forma masiva a la necesidad de nuevos tratamientos. Cientos de laboratorios a nivel mundial se han embarcado en el estudio del virus con el fin de identificar nuevas estrategias de control. Se están considerando varias opciones para controlar o prevenir la propagación de la infección incluyendo plasma de pacientes convalecientes y anticuerpos monoclonales, la evaluación de terapias basadas en el interferón, moléculas de pequeño tamaño tanto nuevas como de reposicionamiento de fármacos, terapias basadas en células, anticuerpos monoclonales, así como la asociación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (i.e. terapia con oxígeno o ventilación mecánica).

El objetivo de los tratamientos de los pacientes con infección por COVID-19 es reducir la carga viral, mejorar la función pulmonar, tratar la fiebre, controlar síntomas como la diarrea y optimizar la respuesta inmune. Los tratamientos que han sido prescritos para pacientes con COVID-19 han sido en gran medida una estrategia empírica, basada en éxitos con anteriores pandemias, e incluyen entre otros agentes antivirales (lopinavir, ritonavir o remdesivir), antibióticos como la azitromicina y la ceftriaxona, antiparasitarios como la hidroxicloroquina o la ivermectina, el sulfato de zinc o la dexametasona. Sin embargo, ensayos recientes han planteado dudas sobre algunos de los fármacos actualmente extendidos en el uso clínico por la emergencia dramática de la pandemia. Entre ellos destaca la cloroquina, medicamento que la OMS ha retirado de sus estudios globales actuales. Los tratamientos con lopinavir/ritonavir también han sido retirados por la OMS debido a la preocupación por la falta de eficacia. Todo ello subraya la necesidad de realizar ensayos clínicos con compuestos nuevos que puedan exhibir mayor eficacia y de forma reproducible.

Un hecho único derivado de esta pandemia ha sido que más de 100 países se han agrupado en el proyecto Solidarity, un mega-ensayo clínico coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que constituye el mayor esfuerzo de reposicionamiento de la historia de la medicina (1). El ensayo contempla el reclutamiento de pacientes y el tratamiento con protocolos unificados usando cuatro fármacos, el remdesivir, la cloroquina o hidroxicloroquina, la combinación Lopinavir/Ritonavir y, finalmente ésta última combinada con interferón beta 1a (LPV/RTV-IFN). En España el Ministerio de Sanidad ha elaborado un protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que se actualiza permanentemente. Por otra parte, la AEMPS elabora un documento que se revisa de forma constante y que complementa este protocolo y actualiza los medicamentos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para la infección por SARS-CoV-2. Así la página web (2) recoge información sobre el uso, dosis, efectos secundarios etc de los distintos fármacos en uso así como los que están en investigación clínica.

1 / World Health Organization. WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

2 / Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

4.1.2. Reposicionamiento de fármacos

La estrategia del reposicionamiento de medicamentos representaba ya en 2013 aproximadamente el 30% de los nuevos medicamentos y vacunas aprobados por la FDA. La eficacia en una nueva indicación terapéutica capacita al promotor para solicitar a las agencias reguladoras directamente su uso en las fases clínicas de eficacia para la nueva indicación, con el consiguiente acortamiento de plazos y un enorme ahorro de costes. El reposicionamiento se aplica en la rutina clínica y se utilizan las indicaciones off-label bien como terapia única, o en combinación con otros tratamientos. Hoy en día se estima que hasta el 75% de los fármacos conocidos pueden tener nuevos usos terapéuticos (2). Muchos de los tratamientos disponibles o en estudio para COVID-19 son medicamentos ya autorizados en otras indicaciones. Esto tiene evidentes ventajas para su posterior desarrollo pues aspectos en relación con su toxicidad, efectos secundarios y eficacia frente a otras enfermedades ya se conocen por su amplio uso en la clínica. Para información acerca de fármacos actualmente en ensayos clínicos y que se encuentran dentro de esta categoría ver los artículos de revisión “Drug Repurposing for Prevention and Treatment of COVID-19: A Clinical Landscape” (3) o “Systematic Review on the Therapeutic Options for COVID-19: Clinical Evidence of Drug Efficacy and Implications” (4). Destacar entre los compuestos recientes considerados el losartán (antagonista de los receptores de la angiotensina II), la colchicina (antimitótico, antiinflamatorio), la enoxaparina (anticoagulante), análogos de nucleósidos (5) y la ivermectina (antiparasitario).

4.1.3. Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España se pueden consultar en el Registro Español de estudios clínicos (REec) mientras que la información sobre los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en la UE se pueden encontrar en la Agencia Europea del Medicamento (6), el EU CT Register (7) e información sobre otros estudios sobre COVID-19 en la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la OMS (8), o en una dirección muy útil que compila la información de varias de las principales agencias internacionales, Heads of Medicines Agencies (9).

Si bien el número varía día a día, en enero del 2021 se han registrado más de 4000 estudios de intervención en ClinicalTrials.gov (10) relacionados con COVID-19. Estos estudios abarcan un amplio espectro de posibles terapias, que van desde antibióticos, antipalúdicos y antiparasitarios reposicionados a anticuerpos monoclonales, antivirales y terapias con células madre. Para tablas resumen de ensayos clínicos y estudios observacionales retrospectivos recientes ver Hashem et al. (11) y Abubakar et al. (4). Es muy relevante mencionar que la mayoría de los ensayos no tienen resultados concluyentes y que se encuentran aún en fases de reclutamiento, desarrollo o análisis de datos.

3 / Hossain, MS., Hami, I., Sawrav, MSS. et al. Drug Repurposing for Prevention and Treatment of COVID-19: A Clinical Landscape. *Discoveries (Craiova)*. 2020 Dec 16;8(4):e121. doi: 10.15190/d.2020.18.

4 / Abubakar, AR., Sani, IH., Godman, B. et al. Systematic Review on the Therapeutic Options for COVID-19: Clinical Evidence of Drug Efficacy and Implications. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4673-4695 <https://doi.org/10.2147/IDR.S289037>

5 / Zandi, K., Amblard, F., Musall, K. et al. Repurposing Nucleoside Analogs for Human Coronaviruses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Dec 2020, 65 (1) e01652-20; doi: 10.1128/AAC.01652-20

6 / European Medicines Agency. COVID-19 pandemic. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

7 / European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

8 / World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/>

9 / Heads of Medicines Agencies. Human MRIndex. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/>

10 / NIH. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

11 / Hashem, H., Abufaraj, M., Tbakhi, A., Sultan, I. Obstacles and Considerations Related to Clinical Trial Research During the COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 23;7:598038. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598038>

Aunque la OMS ha establecido un marco de actuación para realizar investigaciones clínicas durante la pandemia, muchos de estos estudios adolecen de un solapamiento de metodologías y una falta de sinergia. Esto es especialmente importante en relación con el hecho de que el número requerido de sujetos de estudio fluctúa, lo que hace que algunos sean imposibles de completar o de interpretar. Esta situación afecta profundamente al diseño de otros ensayos y de estrategias de tratamiento claras. Ejemplos de información contradictoria incluyen el beneficio de la incorporación de corticosteroides en pacientes con enfermedad moderadamente grave y la perspectiva cambiante de eficacia y toxicidad de la cloroquina/hidroxicloroquina. Nuevamente la necesidad de estudios clínicos robustos y diseñados con criterios homogéneos es cada vez más evidente.

4.1.4. Desarrollo de nuevos fármacos

El desarrollo de nuevos y eficaces antivirales de amplio espectro contra el actual SARS-CoV-2 y los futuros brotes de coronavirus patógenos es una prioridad urgente. Es imperativo que estén disponibles múltiples medicamentos para hacer frente a esta pandemia. Por otra parte, dentro de una perspectiva a medio y largo plazo, el descubrimiento de nuevos antivirales se erige como una necesidad perentoria a nivel mundial pues la pandemia del COVID-19 ha puesto de manifiesto que será necesario disponer de múltiples medicamentos y estrategias para combatir las cada vez más frecuentes epidemias causadas por virus que están azotando a la humanidad. Para el SARS-CoV-2, el proceso de descubrimiento se está abordando desde distintos puntos de vista: el diseño racional/dirigido basado en el conocimiento de la estructura-función de diana terapéutica validadas como por ejemplo frente a las proteasas, interferir con la interacción "spike"-ACE2, el cribado fenotípico con distintos modelos de infección, el cribado virtual, y la interpretación y aplicación de la evidencia clínica.

Para información sobre nuevos compuestos anti-SARS-CoV-2 en desarrollo reciente ver revisiones como los de Sreepadmanabh et al. (12), Artese et al. (13), Abubakar et al. (4) y Pagliano et al. (14).

4.1.4.1. Potenciales dianas terapéuticas. Una aproximación racional/dirigida

El ciclo de vida de los coronavirus (ver figura) implica una serie de pasos que a priori serían potenciales dianas terapéuticas. Son dianas relevantes las proteínas estructurales por su papel en la entrada y la fusión viral (las proteínas E, N, y M), la entrada endocítica de las células huésped (mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), la replicación y transcripción del RNA (que incluye la helicasa y la RNA polimerasa dependiente de RNA), la traducción y el procesamiento proteolítico de las proteínas virales (que incluye las quimotripsinas y las proteasas similares a la papaína) y el ensamblaje de viriones y la liberación de nuevos virus a través de los sistemas exocíticos. Además de las proteínas codificadas por el virus, numerosos procesos biológicos de la célula huésped son esenciales para la replicación viral y la progresión de la enfermedad (15). Este es el caso del metabolismo celular del hospedador, secuestrado por la infección viral para que provea de la energía y de los precursores para la síntesis de las macromoléculas que son necesarias para la generación de nuevas partículas virales. En la célula infectada, el virus induce un cambio en el metabolismo energético, con un incremento pronunciado en la glicólisis anaerobia (efecto Warburg). La interferencia farmacológica en este metabolismo energético del hospedador es en la actualidad una nueva diana que merece ser estudiada en estrategias de programas antivirales.

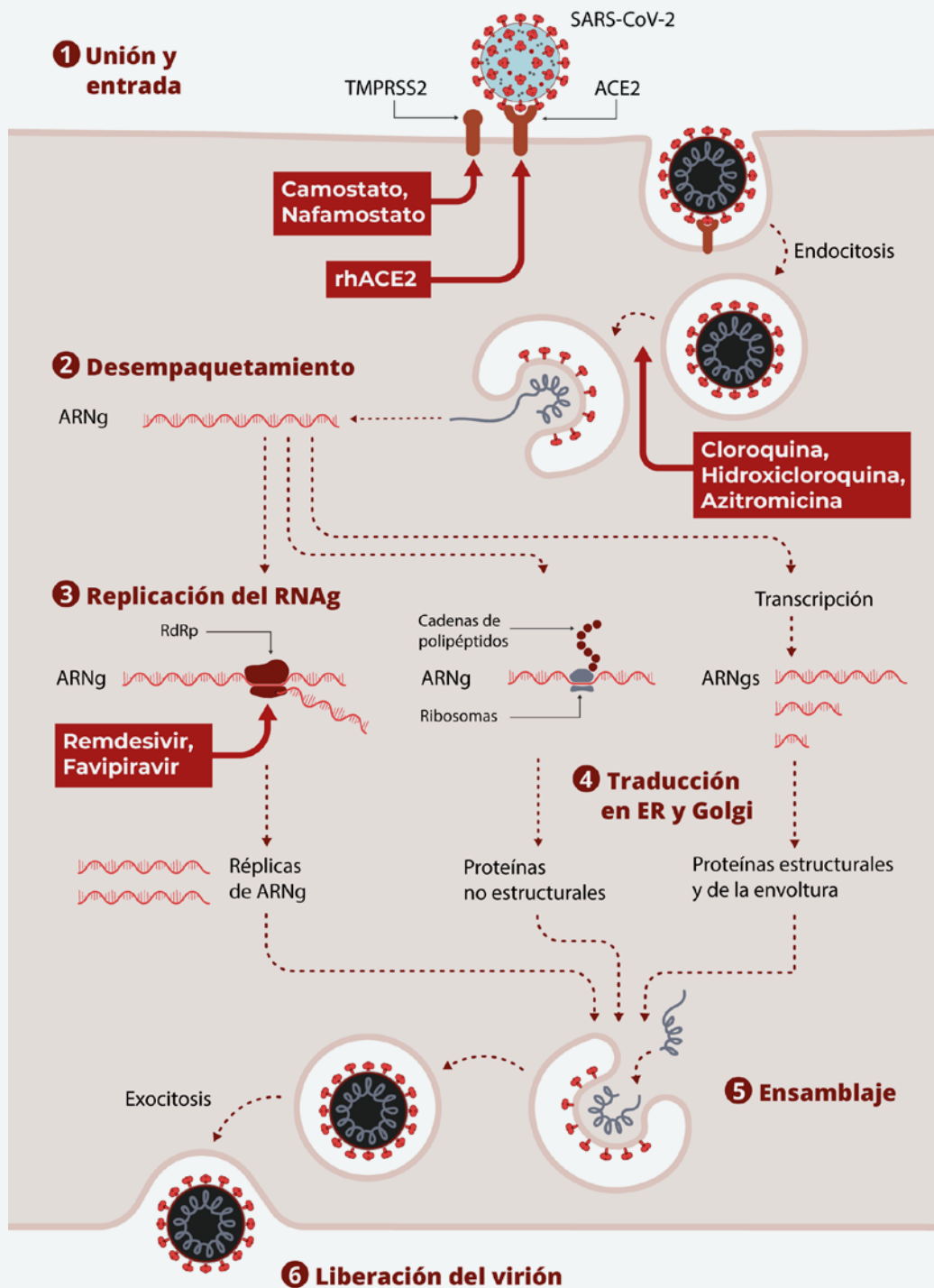
12 / Sreepadmanabh, M., Sahu, A.K. & Chande, A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *J Biosci* 45, 148 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00114-6>

13 / Artese, A., Svicher, V., Costa, G. et al. Current status of antivirals and druggable targets of SARS CoV-2 and other human pathogenic coronaviruses. *Drug Resist Updat.* 2020 Dec;53:100721. doi: 10.1016/j.drug.2020.100721

14 / Pagliano, P., Scarpati, G., Sellitto, C. et al. Experimental Pharmacotherapy for COVID-19: The Latest Advances. *J Exp Pharmacol.* 2021 Jan 7;13:1-13. doi: 10.2147/JEP.S255209.

15 / Guy, R. K., DiPaola, R. S., Romanelli, F., Dutch, R. E. Rapid Repurposing of Drugs for COVID-19. *Science* 2020. Vol368, Issue 6493, pp 829-830. DOI:10.1126/science.abb9332 <https://science.sciencemag.org/content/368/6493/829>

Potenciales dianas terapéuticas



Elaboración propia

El receptor celular para el SARS-CoV-2 es ACE2 que interacciona con la proteína "spike" (S) del virus. Se ha demostrado que el ACE2 humano recombinante reduce significativamente la entrada de virus en organoides derivados de células humanas (16), presumiblemente actuando como un señuelo para la unión y se está investigando su uso para el bloqueo de entrada viral en pacientes con COVID-19. Más recientemente se ha implicado a la neuropilina-1 en la entrada viral ya que interacciona con un fragmento de la proteína S que se

16 / Monteil, V., Kwon, H., Prado, P. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020; 181(4): 905–913.e7. Published online 2020 Apr 24. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004

genera por acción de la proteasa furina (17). Adicionalmente, para que la entrada viral tenga éxito se requiere el procesamiento proteolítico de la proteína S de la cubierta glicoproteica viral llevado a cabo por TMPRSS2 (18). Un inhibidor de TMPRSS2, el camostato (18) y el agente relacionado nafamostato, bloquean la replicación de SARS-CoV-2 en células humanas que expresan TMPRSS2. Se ha demostrado que el camostato bloquea la infección por SARS-CoV-2 en un modelo de ratón.

Aunque el papel de ACE2 como receptor del SARS-CoV-2 está demostrado, hay diferentes estudios que validan la baja expresión de ACE2 en varios tejidos humanos, especialmente en el tracto respiratorio. Por ello, es plausible que otros receptores del huésped y/o correceptores promuevan la entrada del SARS-CoV-2 en las células del sistema respiratorio. Recientemente, se ha identificado que AXL (receptor de tirosina-proteína quinasa UFO) es un nuevo candidato receptor del SARS-CoV-2 que puede desempeñar un papel importante en la promoción de la infección viral del sistema respiratorio humano, y se sugiere como un potencial objetivo para futuras estrategias de intervención clínica (19).

Los coronavirus utilizan la ruta endolisosómica para entrar en la célula. La cloroquina y la hidroxiclороquina son medicamentos antipalúdicos que afectan a función endosómica y bloquean el autofagosoma. Ambos fármacos inhiben la replicación del SARS-CoV-2 en modelos celulares (15,20). La polimerasa RNA dependiente lleva a cabo la replicación y la transcripción del virus, lo que la convierte en una clara diana para bloquear el ciclo de vida viral. Tanto el remdesivir como el favipiravir se incluyen en el grupo de inhibidores que actúan a este nivel. Como se ha mencionado, el virus produce proteasas que promueven el procesamiento proteolítico de dos poliproteínas para producir 16 proteínas adicionales cruciales para el ciclo de vida. Así, la proteasa principal (Mpro) y la proteasa similar a la papaína (PLpro) son vitales para la replicación del virus. Se ha invertido un enorme esfuerzo en el estudio de estas proteasas con el fin de descubrir inhibidores específicos (21, 22, 23). Posibles dianas son también factores de virulencia como son las proteínas no estructurales Nsp1, Nsp3c y ORF7a, que interfieren con la inmunidad innata del huésped y contribuyen al escape inmunológico del virus (24).

17 / Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., D. Pedro, L. et al.. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* (2020). 10.1126/science.abd2985. DOI: 10.1126/science.abd2985

18 / Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–280.e8. Published online 2020 Mar 5. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

19 / Wang, S., Qiu, Z., Hou, Y. et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. *Cell Res* 31, 126–140 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00460-y>

20 /() Wang, M., Cao, R., Zhang, L. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Vitro. *Cell Res*. 2020; 30(3): 269–271. Published online 2020 Feb 4. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

21 / Zhang, L., Lin, D., Sun, X. et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved -ketoamide inhibitors. *Science* 24 Apr 2020: Vol. 368, Issue 6489, pp. 409-412 DOI:10.1126/science.abb3405

22 / Das, S., Sarmah, S., Lyndem, S. & Singha, Roy A. An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 May 13:1-11. doi: 10.1080/07391102.2020.1763201

23 / Cui, W., Yang, K, & Yang, H. Recent Progress in the Drug Development Targeting SARS-CoV-2 Main Protease as Treatment for COVID-19. *Front. Mol. Biosci.*, 04 December 2020. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.616341>

24 / Wu, C., Liu, Y., Yang, Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Volume 10, Issue 5, 2020, Pages 766-788, ISSN 2211-3835, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>

Finalmente destacar que además de las ya mencionadas, numerosas proteínas o procesos de la célula huésped están emergiendo como importantes blancos de fármacos de utilidad. En este sentido se han identificado receptores y enzimas específicas del huésped, citoquinas proinflamatorias y vías de señalización que modulan la respuesta inmune (25).

4.1.4.2. Actuaciones a nivel del sistema inmune

Un conjunto de fármacos en estudio actúan a nivel del sistema inmune y están destinados a inhibir la tormenta de citoquinas (26) y la respuesta inflamatoria. Así, se están desarrollando iniciativas destinadas a la supresión de los miembros proinflamatorios de la familia IL-1 y de la IL-6. Adicionalmente, la vía de la Janus quinasa/transductores de señales y activadores de la transcripción (JAK/STAT) es un mecanismo de señalización clave para muchos tipos de citoquinas. Inhibidores potentes y selectivos de la señalización JAK-STAT (baricitinib, fedratinib y ruxolitinib) exhiben eficacia en el control de los niveles elevado de citoquinas (incluido el interferón-) que se observan en pacientes COVID-19. Por otra parte, otras estrategias con el fin de promover la activación de células "natural killer" y de los procesos de autofagia (27) también está siendo exploradas.

4.1.4.3. El screening fenotípico y virtual y las plataformas de cribado

El cribado de alto rendimiento permite el ensayo de un elevado número de compuestos de colecciones y quimiotecas con el fin de identificar cabezas de serie. Una vez identificado un modelo de infección in vitro relevante, se desarrolla una metodología de ensayo, preferiblemente en el formato de multiplaca, lo que permite de una manera eficaz identificar compuestos con actividad biológica en un espacio corto de tiempo. La elección adecuada de los modelos in vitro e in vivo para el desarrollo farmacológico es muy importante con el fin de obtener información trasladable a la clínica.

Previo a la pandemia el cribado fenotípico de alto rendimiento frente a coronavirus había sido limitado. En la literatura aparecen algunos estudios. Así, el SARS-CoV había sido utilizado en un cribado de una colección del ChemBridge Corporation de 50240 compuestos viendo el efecto citopático (28). Más recientemente, Shen et al. han descrito un ensayo utilizando el HCoV-OC43 fusionado a luciferasa demostrando su robustez en un cribado in vitro (29).

En la actualidad se están desarrollando un número significativo de cribados cuantitativos de alto rendimiento para identificar agentes únicos eficaces y terapias combinadas contra el SARS-CoV-2. Destaca la creación reciente de una serie de replicones de distinta naturaleza utilizando distintos segmentos de SARS-CoV-2. Utilizando estos replicones se pueden realizar cribados en condiciones de bioseguridad nivel II (30, 31).

25 / Wondmkun, YT. & Mohammed, OA. A Review on Novel Drug Targets and Future Directions for COVID-19 Treatment. *Biologics*. 2020 Aug 25;14:77-82. doi: 10.2147/BTT.S266487

26 / Pedersen, S.F. & Ho, Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2202-2205. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>

27 / Yang, N., Shen, H. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10):1724-1731. doi:10.7150/ijbs.45498

28 / Kao, R. Y., Tsui, W. H., Lee, T. S. Identification of novel small-molecule inhibitors of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus by chemical genetics. *Chem Biol*. 2004 Sep;11(9):1293-9. doi: 10.1016/j.chembiol.2004.07.013

29 / Shen, L., Niu, J., Wang, C. et al. High-Throughput Screening and Identification of Potent Broad-Spectrum Inhibitors of Coronaviruses. *J Virol*. 2019 May 29;93(12):e00023-19. doi: 10.1128/JVI.00023-19

30 / Luo, Y., Yu, F., Zhou, M. et al. Engineering a Reliable and Convenient SARS-CoV-2 Replicon System for Analysis of Viral RNA Synthesis and Screening of Antiviral Inhibitors. *mBio* Jan 2021, 12 (1) e02754-20; DOI: 10.1128/mBio.02754-20

31 / Froggatt, HM., Heaton, BE. & Heaton, NS. Development of a Fluorescence-Based, High-Throughput SARS-CoV-2 3CLpro Reporter Assay. *J Virol*. 2020 Oct 27;94(22):e01265-20. doi: 10.1128/JVI.01265-20.

El desarrollo de ensayos específicos para cribados de alto rendimiento frente a distintas proteínas del virus también es notable (32, 33).

Por otra parte, destacan un número elevado de cribados virtuales utilizando distintas aproximaciones. Como ejemplos citar un estudio reciente (34) donde el cribado virtual de más de un millón de compuestos, incluyendo fármacos aprobados, fármacos en investigación, productos naturales y compuestos orgánicos, ha permitido la identificación de una serie de posibles inhibidores de la proteasa 3CLpro.

Un estudio pionero ha sido el establecimiento del mapa de interacción de las proteínas del virus con las de la célula huésped. Así la expresión de 26 de las 29 proteínas del SARS-CoV-2 en células humanas permitió la identificación de las proteínas humanas que se asocian físicamente con cada una de las proteínas del SARS-CoV-2 identificando 332 interacciones proteína-proteína de alta confianza. De esta manera se propusieron un total de 66 proteínas humanas potenciales dianas de fármacos lo que permitió proponer a su vez 69 compuestos con potencial anti-SARS-CoV-2 (35).

4.1.5. Fármacos disponibles y en ensayos clínicos

Como ya se ha mencionado, la página web de la AEMPS (2) recoge los principales fármacos utilizados actualmente en terapia y que están en ensayos clínicos. A nivel internacional, destaca el Instituto Milken (36) que ofrece información muy detallada y actualizada y que permite ordenar los diferentes desarrollos según categoría, fase, etc. y además incluye el enlace a las fuentes, la referencia del ensayo clínico, etc.

Tratamientos en investigación según la AEMPS incluyen el remdesivir, el lopinavir/ritonavir, la cloroquina/hidroxicloroquina, el tocilizumab, el sarilumab, el ruxolitinib, el siltuximab, el baricitinib, la anakinra, el interferón beta-1B y el interferón alfa-2B (para más información ver (2)).

4.1.5.1. Antivirales

Para una descripción detallada de antivirales con potencial utilidad clínica ver la revisión de Artese et al (13). Los compuestos más prometedores incluyen entre otros, inhibidores de proteasas (darunavir, danoprevir, lopinavir, nafamostat, ritonavir, TMC-310911 (ASC-09)) inhibidores de la transcriptasa inversa (azvudina, emtricitabina), de la RNA polimerasa (favipiravir, galidesivir, remdesivir), análogos de guanósina que inhiben la síntesis de RNA viral e inducen mutaciones (ribavirina) y análogos de nucleósidos que son fosforilados intracelularmente e inducen mutaciones (i.e. -D-N4-hidroxicitidina).

32 / Perveen, S., Khalili Yazdi, A., Devkota, K. et al. A High-Throughput RNA Displacement Assay for Screening SARS-CoV-2 nsp10-nsp16 Complex toward Developing Therapeutics for COVID-19. *SLAS Discov.* 2021 Jan 10:2472555220985040. doi: 10.1177/2472555220985040.

33 / Rothan, HA. & Teoh, TC. Cell-Based High-Throughput Screening Protocol for Discovering Antiviral Inhibitors Against SARS-COV-2 Main Protease (3CLpro) [published online ahead of print, 2021 Jan 19]. *Mol Biotechnol.* 2021;1-9. doi:10.1007/s12033-021-00299-7

34 / Olubiyi, OO., Olagunju, M., Keutmann, M., Loschwitz, J. & Strodel, B. High Throughput Virtual Screening to Discover Inhibitors of the Main Protease of the Coronavirus SARS-CoV-2. *Molecules* 2020, 25(14), 3193; <https://doi.org/10.3390/molecules25143193>

35 / Gordon, D.E., Jang, G.M., Bouhaddou, M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 583, 459–468 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

36 / Milken Institute. COVID-19 TREATMENT AND VACCINE TRACKER. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://covid-19tracker.milkeninstitute.org/>

4.1.5.2. Antimaláricos

Cloroquina. Hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina son medicamentos inicialmente utilizados como antimaláricos que, posteriormente, han encontrado su mayor uso en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes.

Lamentablemente varios estudios no han encontrado beneficio clínico en pacientes que recibieron estos fármacos y el tratamiento se asocia en algunos casos con una disminución de la supervivencia en pacientes y una mayor frecuencia de arritmias ventriculares. Todo ello hace necesario una precaución especial en el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de la enfermedad y ha motivado que la OMS interrumpa los ensayos.

4.1.5.3. Inmunosupresores, inhibidores de la tormenta de citoquinas

Para una descripción reciente de compuestos inhibidores de la tormenta de citoquinas ver la revisión de Kim et al. (37). Destacan terapias basadas en el tocilizumab, la anakinra, y el baricitinib.

Tabla 4.1. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la tormenta de citoquinas en COVID-19 severo

Objetivo de la inhibición	Medicamentos o Intervenciones	Indicaciones anteriormente establecidas o alternativas
IL-1	anakinra, canakinumab	AR, SAM-SHF
IL-6	tocilizumab, sarilumab, siltuximab	AR, AIJs, SLC, enfermedad de Castleman
TNF- α	etanercept	AR, AIJs
IFN- γ	emapalumab	SHF primario
JAK	baricitinib, ruxolitinib	AR, MF, PV
No selectiva	glucocorticoide	Varias enfermedades autoinmunes y neoplasias hematológicas
No selectiva	colchicina	Gota
No selectiva	células madre mesenquimales	Todavía no documentado, medicina regenerativa
No selectiva	recambio terapéutico de plasma	Varias enfermedades mediadas por Ab, síndrome de hiperviscosidad
No selectiva	inmunoglobulina intravenosa	Varias enfermedades autoinmunes e infecciosas, desórdenes por deficiencia de Ab
No selectiva	plasma convaleciente	Todavía no documentado, terapia de rescate en enfermedades infecciosas severas
No selectiva	radiación	Tumores

Adaptación de Kim et al, 2021 (37).

37 / Kim, JS., Lee, JY., Yang, JW. Et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021; 11(1):316-329. doi:10.7150/thno.49713. Available from <https://www.thno.org/v11p0316.htm>

4.1.5.4. Antiinflamatorios

Corticosteroides

Se ha realizado un gran número de estudios observacionales y ensayos clínicos controlados aleatorios con corticosteroides para la COVID-19. Los resultados sugieren que tienen un efecto beneficioso. El ensayo RECOVERY fue el primero en informar de que el uso de dexametasona reduce la mortalidad en pacientes que requieren oxígeno o ventilación mecánica (38).

Paassen et al. en una revisión reciente sobre el uso clínico de corticosteroides (39), concluyen que tanto los estudios observacionales como los ensayos clínicos, confirman un efecto beneficioso de los corticosteroides sobre la mortalidad a corto plazo y una reducción de la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, aunque los datos de los estudios eran demasiado escasos para sacar conclusiones firmes, un retraso en la eliminación del virus y un aumento de las infecciones secundarias podrían estar relacionados con su uso. El momento óptimo, la dosis y la duración de los tratamientos y su relación con la seguridad, siguen siendo objeto de investigación.

4.1.5.5. Anticuerpos neutralizantes

Actualmente, se están utilizando en la clínica anticuerpos policlonales de pacientes infectados por el SARS-CoV-2 recuperados para tratar la infección por SARS-CoV-2 (40,41). El plasma de donantes sanos y voluntarios que se han recuperado de una infección reciente contiene anticuerpos específicos con actividad neutralizadora y se espera que el plasma con un título elevado de estos anticuerpos neutralizadores proporcione una inmunización pasiva inmediata a corto plazo. Aunque el mecanismo exacto de cómo estos anticuerpos en el plasma disminuyen la carga viral aún no está claro, se han propuesto diferentes mecanismos que incluyen acciones antivirales e inmunomoduladoras.

La terapia con plasma seguirá considerándose para su uso en pacientes graves y críticos en base a las pruebas de la revisión sistemática y el metaanálisis que demuestra la resolución de los síntomas clínicos en la terapia temprana, y beneficios en mortalidad y el mayor aclaramiento viral. Sin embargo, todavía se necesitan ensayos controlados aleatorios de este tipo de terapias con grupos de control bien definidos para tener pruebas suficientes de la eficacia. Los datos de seguridad del uso en diferentes pandemias virales en el pasado y los datos recientes en COVID-19 han mostrado efectos adversos mínimos (42).

38 / RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, WS. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

39 / van Paassen, J., Vos, J.S., Hoekstra, E.M. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care* 24, 696 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>

40 / Palca, J. "FDA Expedites Treatment Of Seriously Ill COVID-19 Patients With Experimental Plasma". NPR.org 24 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/03/24/820939536/fda-expedites-treatment-of-seriously-ill-covid-19-patients-with-experimental-pla>

41 / Instituto de Salud Carlos III. ISCIII. "Primeros ensayos financiados por el Fondo COVID-19 del ISCIII: terapia precoz en combinación y plasma de pacientes recuperados". Red de Salud Materno Infantil del Desarrollo, 27 de marzo de 2020. Disponible en: <http://www.redsamid.net/es/noticias-eventos/otras-noticias/primeros-ensayos-financiados-fondo-covid-13697.html>

42 / Devarasetti, PK., Rajasekhar, L., Baisya, R., Sreejitha, KS. & Vardhan, YK. A review of COVID-19 convalescent plasma use in COVID-19 with focus on proof of efficacy. *Immunol Res.* 2021 Jan 25:1–8. doi: 10.1007/s12026-020-09169-x

SARS-CoV-2 NAbS

En relación con el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes, existen múltiples ensayos que apoyan su utilidad (43) destacando los anticuerpos neutralizantes dirigidos a la región del dominio de unión al receptor y que inhiben la asociación entre la proteína S y ACE2. Sin embargo, la aplicación de anticuerpos dirigidos únicamente a la región del dominio de unión al receptor puede inducir en el virus mutaciones de resistencia (44) con lo que su uso requiere ciertas precauciones y se aconseja la utilización de mezclas de anticuerpos. Al mismo tiempo, se debe prestar atención a la potencial “potenciación dependiente de anticuerpos” (45) un fenómeno bien conocido por el que la entrada del virus en las células se ve potenciada por la unión del complejo virus/ anticuerpo a los receptores Fc de la membrana o a los receptores del complemento, lo que provoca un empeoramiento de la enfermedad (46).

Cabe mencionar que en junio de 2020 se inició el primer ensayo clínico de un nuevo anticuerpo terapéutico, el mAb CB6 derivado de un paciente convaleciente. También en junio, REGN anunció el ensayo clínico de un cóctel de anticuerpos para el tratamiento y la prevención de la COVID-19. Más recientemente varios fármacos basados en anticuerpos como el LY-CoV555, el AZD7442, el CT-P59 y el TY027 están probándose en ensayos clínicos (10).

4.1.6. Efectos adversos en pacientes tratados

Nuevamente en la página web de la AEMPS existe una amplia gama de información de reacciones adversas en pacientes con COVID-19 tratados con los fármacos objeto de seguimiento. La página web indica lo siguiente con respecto a España (47):

“Hasta el 31 de diciembre de 2020 se han registrado en FEDRA un total de 583 casos de sospechas de reacciones adversas con tratamientos utilizados en pacientes diagnosticados de COVID-19. La mayoría de los casos corresponden a varones (61%) y el grupo de edad más numeroso corresponde a los adultos (57%). De los 583 casos registrados en el periodo, 422 (72%) fueron considerados graves.

Generalmente los pacientes con COVID-19 reciben combinaciones de varios medicamentos y se pueden considerar sospechosos de haber producido la reacción adversa a todos ellos, sólo a algunos o incluso a otros medicamentos que el paciente estuviera tomando. En algunas ocasiones las reacciones adversas se producen debido a la interacción de varios medicamentos que el paciente está recibiendo.

Todas las notificaciones con fármacos utilizados en COVID-19 son revisadas, incluyéndose en este informe aquellos medicamentos que se han considerado de interés en algún momento de la pandemia y que acumulan más de 5 casos, esto es: remdesivir, tocilizumab, glucocorticoides, heparinas, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, interferón beta 1b y anakinra. Globalmente corresponden al 93% de los 583 casos recibidos en pacientes diagnosticados de COVID-19.

43 / Chen, J., Huang, R., Nie, Y., Wen, X. & Wu, Y. Human Monoclonal Antibodies: On the Menu of Targeted Therapeutics Against COVID-19. *Virology*. 2020 Dec;35(6):713-724. doi: 10.1007/s12250-020-00327-x

44 / Baum, A., Fulton, B.O. & Wloga, E. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 21 Aug 2020; Vol. 369, Issue 6506, pp. 1014-1018 DOI: 10.1126/science.abd0831

45 / Bloch, EM., Shoham, S., Casadevall, A. et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Jun 1;130(6):2757-2765. doi: 10.1172/JCI138745

46 / Yager, EJ. Antibody-dependent enhancement and COVID-19: Moving toward acquittal. *Clin Immunol*. 2020 Aug;217:108496. doi: 10.1016/j.clim.2020.108496

47 / Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. [Internet]. 2021 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Los 583 casos describen 1.170 términos de reacciones adversas ya que un mismo caso puede contener varios términos de reacción adversa, por ejemplo, un paciente puede haber presentado una hipotensión y un fracaso renal tras la administración de un fármaco. De los casos notificados, hidroxicloroquina aparece registrado como medicamento sospechoso en 234 casos, lopinavir/ritonavir en 129, tocilizumab en 74, interferón beta 1B en 12, remdesivir en 11, cloroquina en 5, anakinra en 3 y baricitinib en 1 caso. No se han recibido notificaciones con interferón alfa 2B, ruxolitinib, sarilumab ni siltuximab. Cabe esperar que los fármacos que más se administran sean los más notificados por lo que un mayor número de casos notificados no es indicativo de mayor riesgo”.

Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Fármacos sospechosos utilizados en COVID-19. Número de casos con reacciones adversas

Fármaco	Nº casos nuevos (desde 30 noviembre 2020)	Nº casos acumulados (desde 1 marzo 2020)
Remdesivir	4	58
Tocilizumab	10	101
Glucocorticoides	0	28
Heparinas	5	31
Hidroxicloroquina	48	349
Lopinavir/Ritonavir	75	266
Interferón beta 1B	2	16
Anakinra	5	5

Elaboración propia.

El acceso a la información completa por medicamentos está disponible en la página web de la AEMPS (48).

4.1.7. La estrategia CSIC

El CSIC dentro de la Plataforma de Salud Global está haciendo un esfuerzo enorme por poner sus conocimientos y capacidades al servicio del desarrollo de nuevas opciones terapéuticas frente al SARS-CoV-2. Grupos que trabajan en química médica, estructura y función de proteínas, biología celular, inmunología, envejecimiento, inteligencia artificial, diseño virtual, nuevos materiales, ciencias sociales etc. han puesto en marcha proyectos colaborativos que permiten abordar desde distintas perspectivas el control y la prevención de la enfermedad. La implementación de cerca de cincuenta proyectos en el área de nuevos tratamientos ha permitido abordar un amplio abanico de aproximaciones. Los principales proyectos en marcha se distribuyen de la siguiente manera:

48 / Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>

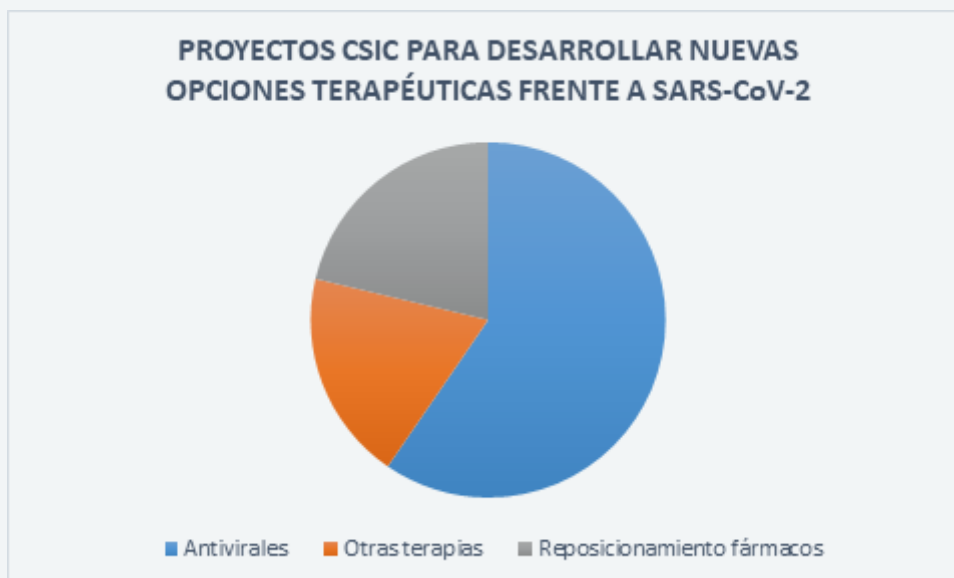


Figura 4.1. Proyectos CSIC para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas frente al SARS-CoV-2. Elaboración propia.

Dentro de la estrategia CSIC los proyectos abordan la puesta en marcha de modelos de cribado *in vitro* (SARS-CoV-2 y modelos subrogados), la utilización de organoides, el desarrollo de plataformas para identificar inhibidores que bloquean la respuesta inflamatoria y el diseño de inhibidores basados en el conocimiento de la estructura de proteínas virales como la proteína S o las proteasas Mpro y PLpro. También se está haciendo un notable esfuerzo en desarrollar modelos animales de la enfermedad.

4.1.8. Tecnología y modelos de referencia para el desarrollo de compuestos anti-SARS-CoV-2

4.1.8.1. Modelos de estudio, *in vitro*, *in vivo* y estudios pre-clínicos (49)

Hay una variedad de etapas obligadas en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos para su uso en seres humanos para el tratamiento de COVID-19. Así tras el descubrimiento de un cabeza de serie activo *in vitro*, será necesario iniciar ensayos de farmacocinética y farmacodinamia y otros ensayos preclínicos *in vivo* en modelos animales para confirmar el mecanismo de acción y medir las dosis efectivas y la tolerabilidad. Finalmente, para su aprobación y uso se requieren estudios clínicos en pacientes para determinar la dosis adecuada y confirmar la eficacia y la seguridad. Hay que tener en cuenta que para un compuesto nuevo el proceso de desarrollo puede durar más de 15 años y tiene una tasa de fracaso del 99,9%.

Para el ensayo y cribado de compuestos en modelos *in vitro* se están utilizando diversas aproximaciones. Como modelo celular, las células de pulmón primarias humanas son muy relevantes, aunque también se utilizan líneas celulares comunes para aislar, cultivar y cribar inhibidores contra el SARS-CoV-2. Como ejemplo citar las células Vero E6, Calu-3 o A549 (50). Por otra parte, la utilización de distintos coronavirus de menor virulencia en ensayo

49 / Información obtenida en parte de Emerging Microbes & Infections. Taylor & Francis online (9) 1. 2020. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/toc/temi20/current>

50 / Leist, SR., Schäfer, A. & Martinez, DR. Cell and animal models of SARS-CoV-2 pathogenesis and immunity. Disease Models & Mechanisms 2020 13: dmm046581 doi: 10.1242/dmm.046581

primarios permite aplicar modelos manipulables en condiciones de nivel seguridad tipo II. De los siete coronavirus conocidos que causan enfermedades en humanos destacan mayoritariamente el uso de HCoV-229E y el HCoV-OC43. El MHV fusionado a luciferasa también ha demostrado ser de utilidad (51).

La mayoría de los fracasos en el desarrollo de medicamentos se producen en los ensayos preclínicos, en los que no se puede confirmar la eficacia de compuesto in vitro en animales lo que puede deberse en parte a la utilización de un modelo primario in vitro inadecuado.

Por tanto, la elección de los modelos animales adecuados es fundamental para entender la infección viral y la patogénesis y para el desarrollo y la evaluación preclínica de un agente antiviral. Un modelo animal ideal es aquel que imita la infección viral y la enfermedad en humanos con respecto a múltiples aspectos, incluyendo la morbilidad, la carga viral, los síntomas clínicos típicos, las respuestas inmunológicas del huésped y la mortalidad. La urgente necesidad de prevenir y controlar la infección por coronavirus requiere la búsqueda de un modelo animal óptimo de SARS-CoV-2. Sobre la base de los estudios publicados, los modelos animales del SARS-CoV y el MERS-CoV incluyen gatos de civeta, camélidos, monos, ratones, hámsteres, hurones, conejos y otros posibles huéspedes.

En el caso de los modelos de ratón ha sido necesario generar ratones transgénicos o transducidos que expresan hACE2 para estudiar el mecanismo de patogénesis y evaluar nuevas terapias. Por otra parte, con el fin de promover la replicación del virus del SARS-CoV en ratones adultos jóvenes inmunocompetentes, se están desarrollando cepas virales adaptadas al ratón.

Los estudios sobre coronavirus se han beneficiado enormemente al utilizar los primates no-humanos como modelos de infección y enfermedad. Las especies de primates no-humanos, macacos rhesus (*Macaca mulatta*) y macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) desarrollan las típicas lesiones patológicas pulmonares observadas en los seres humanos durante la infección por SARS-CoV-2 (52). Para revisiones recientes de modelos animales y su utilidad ver las de Muñoz-Fontela et al. (53), Cleary et al. (54) y Kumar et al. (55).

Finalmente es importante tener en cuenta que la prevención y la recuperación de la infección por coronavirus suelen estar asociadas a la inmunidad adaptativa e innata. Aunque los primates no-humanos, los ratones y otros animales de experimentación pueden reproducir eficazmente la infección por coronavirus, la diversidad genética podría perturbar la interpretación de los resultados. Para estudiar directamente la infección por coronavirus en órganos o tejidos humanos, los modelos animales humanizados son el método de elección.

Otro modelo que provee información de interés son los organoides que son estructuras tridimensionales que pueden establecerse a partir de células madre pluripotentes inducidas o, alternativamente, a partir de células madre pluripotentes de tejido adulto. En condiciones óptimas, los organoides contienen un conjunto completo

51 / Cao, J., Forrest, J.C. & Zhang, X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res.* 2015 Feb;114:1-10. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.010

52 / Lu, S., Zhao, Y., Yu, W. et al. Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* 5, 157 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00269-6>

53 / Muñoz-Fontela, C., Dowling, W.E., Funnell, S.G.P. et al. Animal models for COVID-19. *Nature* 586, 509–515 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>

54 / Cleary, S.J., Magnen, M., Looney, M.R. & Page, C.P. Update on animal models for COVID-19 research. *Br J Pharmacol.* 2020 Dec;177(24):5679-5681. doi: 10.1111/bph.15266

55 / Kumar, S., Kumar Yadav, P., Srinivasan, R. & Perumal, N. Selection of animal models for COVID-19 research. *VirusDis.* (October–December 2020) 31(4):453–458. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00637-4>

de tipos celulares diferenciados como los presentes en el órgano de interés y son por tanto extremadamente útiles para comprender el tropismo tisular del SARS-CoV-2. Para una revisión sobre el uso de organoides en estudios de COVID-19 ver Clevers, H. (56). En general el uso de biomateriales para la regeneración del tejido pulmonar y su integración con las actuales plataformas de bioingeniería, incluido la ingeniería de tejidos, los organoides y las plataformas de órganos en chip son de gran interés para los estudios de enfermedades respiratorias virales (57).

4.1.8.2. Producción y explotación

Para la progresión de activos hacia la clínica, la integración de todos los agentes implicados en alianzas y acciones coordinadas es primordial. El desarrollo farmacológico es un proceso lento y de elevado coste que necesita una aproximación multidisciplinar y la participación obligada de la industria farmacéutica y el mundo de la clínica. A través de las oficinas de comercialización y transferencia de resultados se promueve y facilita la interacción del mundo académico con la empresa farmacéutica, el verdadero motor del desarrollo de nuevos productos. Es necesario suscribir convenios y establecer un marco eficaz para que los hallazgos singulares progresen rápidamente hacia su explotación. La gestión adecuada y el disponer de los fondos necesarios son dos condiciones de futuro que permitirán poner al servicio de los pacientes el conocimiento generado en relación con el mecanismo de invasión celular, la replicación viral, la respuesta inmune y la patología de la enfermedad. El disponer de herramientas para luchar contra el SARS-CoV-2 y otras posibles infecciones virales emergentes, se ha convertido en una cuestión de urgencia que requiere el compromiso de múltiples agentes de la sociedad.

4.1.8.3. Conexión con otros organismos y entidades nacionales

Dentro de esta aproximación coordinada, en España existe una serie de organismos y entidades que de forma conjunta abordan el desarrollo de tratamientos y la implementación de nuevas estrategias terapéuticas anti-SARS-CoV-2. Desde el Ministerio de Sanidad se proporciona múltiple información a la ciudadanía y a los profesionales sanitarios como documentos de preparación y respuesta al brote, recomendaciones para el manejo de pacientes y procedimientos y medidas para la prevención y el control de la infección. Por otra parte, la AEMPS aporta de forma continuada información actualizada en relación con los medicamentos disponibles en fase clínica mientras que el ISCIII coordina, financia y gestiona una gran parte de la investigación clínica y traslacional.

A nivel europeo, la comisión europea está haciendo un esfuerzo notable por impulsar la investigación colaborativa en COVID-19. La Comisión y los ministerios nacionales han acordado el primer plan de acción ERAvs-Corona, que establece 10 acciones prioritarias coordinadas a corto plazo para hacer frente al coronavirus. La Comisión ha movilizado 1.000 millones de euros de Horizonte 2020 para apoyar las iniciativas de investigación y la European Research Area Corona Platform constituye un sitio único que centraliza y presenta las iniciativas en marcha. Estos programas deberán ser ejecutados en sintonía con las iniciativas de los estados miembros. Todo ello sin olvidar que ERICs como EU-OPENSREEN o INSTRUMENT en las que participa el CSIC dan apoyo a investigaciones COVID-19.

El CSIC tiene un bagaje humano y de conocimientos de enorme valor en relación con las infecciones virales, así como en los campos del desarrollo de vacunas y el descubrimiento de nuevos fármacos. La estrecha colaboración entre investigadores generadores de conocimiento básico y aplicado y el mundo de la clínica aparece ahora como más necesaria que nunca. Nuevamente la creación de estructuras de colaboración conjunta impulsará las iniciativas de control y permitirá poner en valor los hallazgos y avances obtenidos.

56 / Clevers, H. COVID-19: organoids go viral. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21, 355–356 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0258-4>

57 / Seyfoori, A., Amereh, M., Dabiri, SMH., Askari, E., Walsh, T. & Akbari, M. The role of biomaterials and three dimensional (3D) in vitro tissue models in fighting against COVID-19. *Biomater Sci.* 2020 Dec 23. doi: 10.1039/d0bm01616k

4.2. Vacunas

4.2.1. Características especiales del virus SARS-CoV-2

Desde el punto de vista del diseño de estrategias defensivas frente a infecciones virales como la originada por el SARS-Cov-2, dependemos del conocimiento detallado de la interacción del virus con las células infectadas y de la regulación que ejerce sobre la maquinaria celular para favorecer la propagación de la progenie viral. Este proceso se realiza fundamentalmente mediante la interacción específica de proteínas virales con proteínas celulares secuestrando su función. Por otra parte, el estudio de la respuesta inmunitaria como mecanismo de defensa, es fundamental para diseñar estrategias de prevención y tratamiento de COVID-19.

Desde un punto de vista genético, el SARS-CoV-2 comparte una identidad de secuencia de aproximadamente el 79% y el 50% con los coronavirus altamente virulentos SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV-2 utiliza, al igual que el SARS-CoV, la proteína ACE2 como receptor celular que permite su entrada en la célula. Estos tres coronavirus humanos se caracterizan por infectar el tracto respiratorio inferior y causar un estado de inflamación exacerbada en los casos más graves, que puede llevar a la muerte del individuo infectado. Sin embargo, una característica específica del SARS-CoV-2, que lo diferencia de los otros coronavirus humanos mortales, es su capacidad para infectar eficientemente el tracto respiratorio superior sin que aparezcan síntomas (58), y además con una carga viral tan alta como la de una persona muy enferma, lo que ha hecho tremendamente difícil su control. Un análisis virológico detallado de nueve casos de COVID-19 realizado en Alemania al principio de la pandemia, proporcionó pruebas de la replicación activa del virus en las células de la garganta en personas con síntomas leves o indetectables (59). La carga viral del nuevo coronavirus es mil veces superior en la garganta con un pico de $7,11 \times 10^8$ copias de ARN por día de frotis faríngeo, lo que favorece la diseminación del virus especialmente en personas que son asintomáticas. Cada vez se acumulan más evidencias de que la respuesta inmune, al menos de anticuerpos neutralizantes, que genera la infección por SARS-CoV-2 está directamente relacionada con la gravedad de los síntomas, de modo que los niveles de anticuerpos decaen más rápidamente cuanto más leve haya sido la enfermedad. Por tanto, lo deseable es que las vacunas generen una respuesta inmune más duradera que la que induce la propia infección por SARS-CoV-2.

Una de las claves para frenar la infección, es entender como el SARS-CoV-2 entra en las células. Tanto el SARS-CoV-2 como el SARS-CoV utilizan la ACE2 humana como receptor celular y determinadas proteasas celulares como activadores de la entrada (60). A diferencia del SARS-CoV, la entrada celular del SARS-CoV-2 es pre-activada por la proteasa furina, reduciendo su dependencia de las proteasas de las células diana. Esta pre-activación por furina permite que el SARS-CoV-2 invada células de otros tejidos, tales como el aparato digestivo, los riñones, el corazón, etc, y no solo las del sistema respiratorio. Las estrategias de desarrollo de candidatos vacunales deben tener en cuenta estas características que pueden influenciar tanto la respuesta inmune generada por las vacunas como su bioseguridad.

58 / Sariol, Alan, and Stanley Perlman. "Lessons for COVID-19 Immunity from Other Coronavirus Infections." *Immunity* vol. 53,2 (2020): 248-263. doi:10.1016/j.immuni.2020.07.005

59 / Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581,465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

60 / Shang, J., Wan, Y., Luo, C. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS*. 2020 117 (21) 11727-11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>

Se desconocen aún muchos detalles de la inmunidad, tanto humoral como adaptativa, que genera la infección por SARS-CoV-2. En líneas generales, es necesaria una buena respuesta de anticuerpos neutralizantes para contrarrestar la infección, pero, al igual que sucede con otros coronavirus, la respuesta de células T juega un papel fundamental en la eliminación total del virus y en el establecimiento de una memoria inmunológica que sea protectora. Todos estos factores deben tenerse en cuenta para el desarrollo de vacunas que sean efectivas.

4.2.2. Vacunas en desarrollo para SARS-CoV-2

La tecnología de las vacunas ha evolucionado significativamente en las últimas décadas (61), incluyendo el desarrollo de varios candidatos a vacunas de ARN y ADN, vacunas vectorizadas con licencia (por ejemplo, Ervebo, una vacuna contra el virus de la estomatitis vesicular [VSV], licenciada en la Unión Europea), vacunas de proteínas recombinantes (por ejemplo, Flublok, una vacuna contra el virus de la gripe hecha en células de insectos, con licencia en los Estados Unidos), y las vacunas basadas en el cultivo de células (por ejemplo, Flucelvax, una vacuna contra el virus de la gripe hecha en células de mamíferos).

El desarrollo de vacunas para uso humano puede llevar años, especialmente cuando se utilizan tecnologías novedosas que no han sido ampliamente probadas para la seguridad o ampliadas para la producción en masa. Puesto que no hay vacunas contra el coronavirus en el mercado y no existe la capacidad de fabricación en gran escala de estas vacunas, necesitamos construir estos procesos y capacidades. Hacer este esfuerzo por primera vez puede ser tedioso y consumir mucho tiempo.

4.2.2.1. Tipos de vacuna

Todas las vacunas están construidas sobre el mismo principio subyacente: exponen nuestro sistema inmunológico a piezas clave de la maquinaria del patógeno objetivo (denominados “antígenos”), protegiéndonos cuando más tarde nos encontramos con el verdadero virus. Se trata por tanto de desarrollar una preparación destinada a generar inmunidad frente a la enfermedad estimulando la producción de anticuerpos, bien a través de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral.

El esfuerzo para el desarrollo de la vacuna en respuesta a la pandemia COVID-19 no tiene precedentes en términos de rapidez y recursos. La OMS recoge en total 237 candidatos vacunales en desarrollo (actualización 22 enero 2021). Una característica sorprendente de este desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2 es la diversidad de plataformas tecnológicas que se están evaluando, que básicamente cubren todas las opciones tradicionales o de nueva tecnología en vacunología:

- **Vacunas de ARNm:** consiste en moléculas de ácido nucleico denominadas “ARN mensajero” que codifican los antígenos y se vehiculizan, para la administración al huésped, en nanopartículas lipídicas. Dentro de nuestras células, las moléculas de ARN expresan los antígenos que luego son detectados por las células inmunes. Antes de la pandemia no existían vacunas de este tipo aprobadas para su uso en humanos. La aprobación condicional de dos vacunas basadas en esta tecnología supone un hito científico que facilitará el desarrollo de otras vacunas basadas en mRNA que se estaban explorando para enfermedades como el cáncer. Una variación de este tipo de vacunas consiste en utilizar ARNs autoamplificables, lo que reduciría considerablemente la dosis necesaria, al multiplicarse en el interior de las células el ARN de la vacuna. Actualmente se están explorando cuatro candidatos vacunales con esta tecnología.

61 / Rappuoli, Rino et al. “Vaccines, new opportunities for a new society.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 111,34 (2014): 12288-93. doi:10.1073/pnas.1402981111

- **Vacunas de ADN:** utiliza plásmidos de ADN para expresar antígenos del patógeno en las células huésped. Como en las vacunas de ARN, los antígenos son posteriormente detectados por nuestras células inmunes. Actualmente no hay vacunas de ADN aprobadas para humanos.
- **Vacunas basadas en vectores virales:** consiste en virus inofensivos que se utilizan como vehículo para expresar los antígenos del patógeno objetivo y mostrarlos a nuestras células inmunes. Esta estrategia puede mejorar la inmunogenicidad sin un adyuvante y promueve una respuesta robusta de las células T citotóxicas para eliminar las células infectadas por virus. Existen dos posibles tipos de vectores virales: vectores no replicativos, que no se propagan en el ser humano, como por ejemplo los basados en adeno-virus o en el virus vaccinia; o vectores replicativos, que se diseminan en el ser humano, como por ejemplo los basados en el virus del sarampión.
- **Vacunas atenuadas vivas:** Se utiliza una versión viva del virus, pero debilitada o modificada con virulencia reducida (por ejemplo, una proteína mutada). Esta estrategia puede inducir una respuesta inmune rápida y fuerte, pero puede ser peligrosa para las personas inmunodeprimidas. Actualmente no se favorece el uso de este tipo de vacunas para el ser humano, por los potenciales peligros de bioseguridad que conllevan, dada la posibilidad de reversión a un virus virulento.
- **Vacunas recombinantes basadas en proteínas:** Utiliza antígenos, es decir, proteínas del agente infeccioso (por ejemplo, proteína S) para provocar una respuesta inmune en el huésped. En una versión más elaborada, se combinan varias proteínas para formar partículas similares a virus (VLPs), lo que aumenta la inmunogenicidad. Este tipo de vacunas no suele inducir una respuesta inmune duradera, especialmente en mucosas, por lo que necesitan suministrarse en combinación con un adyuvante para mejorar la inmunogenicidad.
- **Vacunas basadas en virus inactivado:** Este tipo de vacunas utiliza una estrategia tradicional de inactivación del virus mediante tratamientos químicos, lo que lo convierte en un virus que ha perdido su capacidad de multiplicarse. Una de sus ventajas es que se desarrollan muy rápidamente, sin embargo, requieren de un estricto control en su proceso de fabricación para cumplir con todos los requisitos de bioseguridad y evitar accidentes que permitan que se obtenga virus viable a partir de la vacuna.

Fases en el desarrollo de una vacuna

El desarrollo de una vacuna incluye las siguientes fases bien definidas (62):

Desarrollo preclínico

- Descubrimiento de antígenos y desarrollo de la formulación de la vacuna
- Pruebas de dosis, seguridad, inmunogenicidad y eficacia en **modelos animales**

Fase I

- Prueba de la vacuna en un **pequeño número de voluntarios sanos** (10-100)
- Preguntas primarias: ¿**Segura**? ¿Induce una **fuerte respuesta inmunológica**? ¿Dosis óptima?

Fase II

- Prueba de la vacuna en un **número moderado de voluntarios sanos** (100-1.000), que incluye un amplio rango de edades
- Preguntas primarias: ¿**Segura**? ¿La vacuna induce una fuerte respuesta inmunológica?

Fase III

- Prueba de la vacuna en un gran número de voluntarios sanos (1.000-10.000)
- Preguntas primarias: ¿**Eficaz para prevenir**? ¿**Segura en una población variada**?

62 / Fuente: Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM). <https://www.lshtm.ac.uk/research/centres/vaccine-centre>

Implementación

- Licencia
- Fabricación a gran escala
- Vigilancia de la seguridad y la eficacia después de la licencia (**Fase IV**).

En cuanto a la planificación, especialmente en tiempo y coste, que requieren las fases, debe en primer lugar decirse que en una situación de pandemia el esquema habitual puede modificarse:

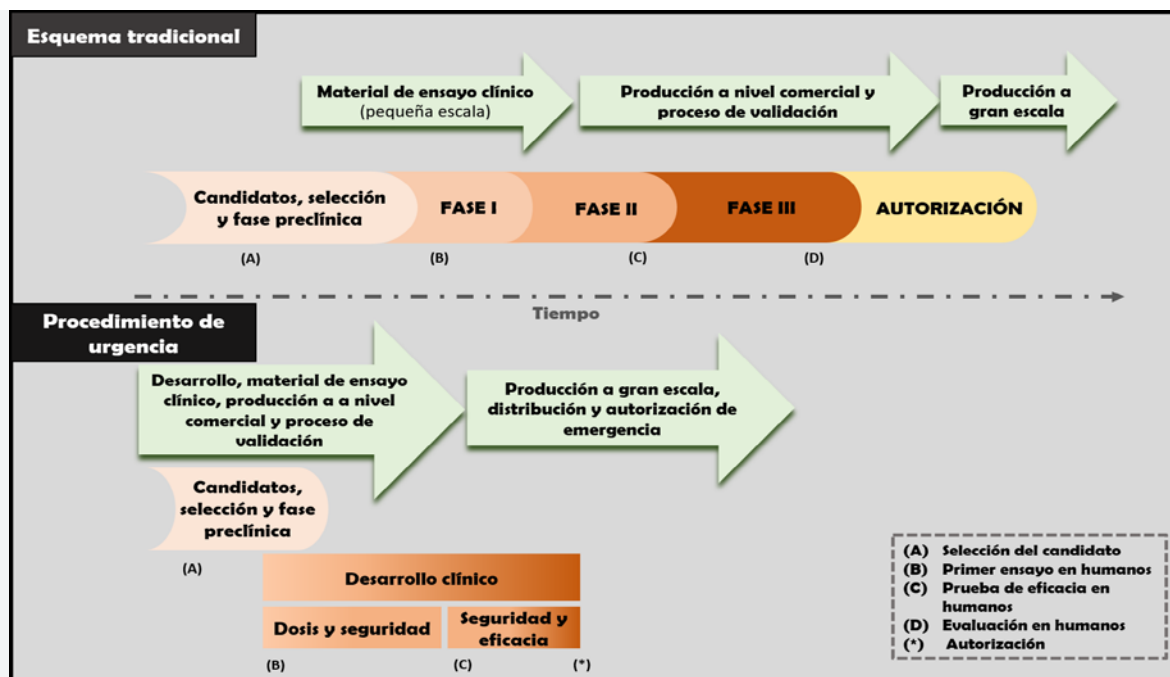


Figura 4.2 Procedimientos en el desarrollo y finalmente autorización de una vacuna. Esquema tradicional y procedimiento de urgencia actual. Elaboración propia.

Hasta la fecha, hay 16 candidatos a vacuna más avanzados para COVID-19 que han pasado a los ensayos clínicos de seguridad y eficacia en humanos (II y III). Como se expondrá más adelante, varios han sido aprobados para su uso condicional en distintos países, y se han empezado a suministrar a la población.

Es importante destacar que la experiencia previa en el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV y el MERS-CoV indica que pueden darse efectos inmunitarios adversos. En concreto, se ha descrito que una respuesta inmune desequilibrada puede causar una inmunopatología tras la exposición de los individuos vacunados al patógeno; también se ha descrito que la inducción por las vacunas de niveles elevados de anticuerpos no neutralizantes puede causar un aumento de la infectividad dependiente de anticuerpos (ADE). Por ello, la OMS creó un comité especial de expertos para vigilar de cerca que en los desarrollos de los candidatos vacunales frente al SARS-CoV-2 no se den este tipo de efectos no deseados.

La OMS recoge información actualizada de los candidatos vacunales para COVID-19 que están en distintas fases de desarrollo (63). En la actualización del 22 de enero de 2021, se describían 237 candidatos vacunales, de los cuales 173 se encuentran en fase preclínica y 64 en distintas etapas de los ensayos clínicos, como se muestra en la figura:

63 / WORLD HEALTH ORGANIZATION. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Consulta 22/01/2021]

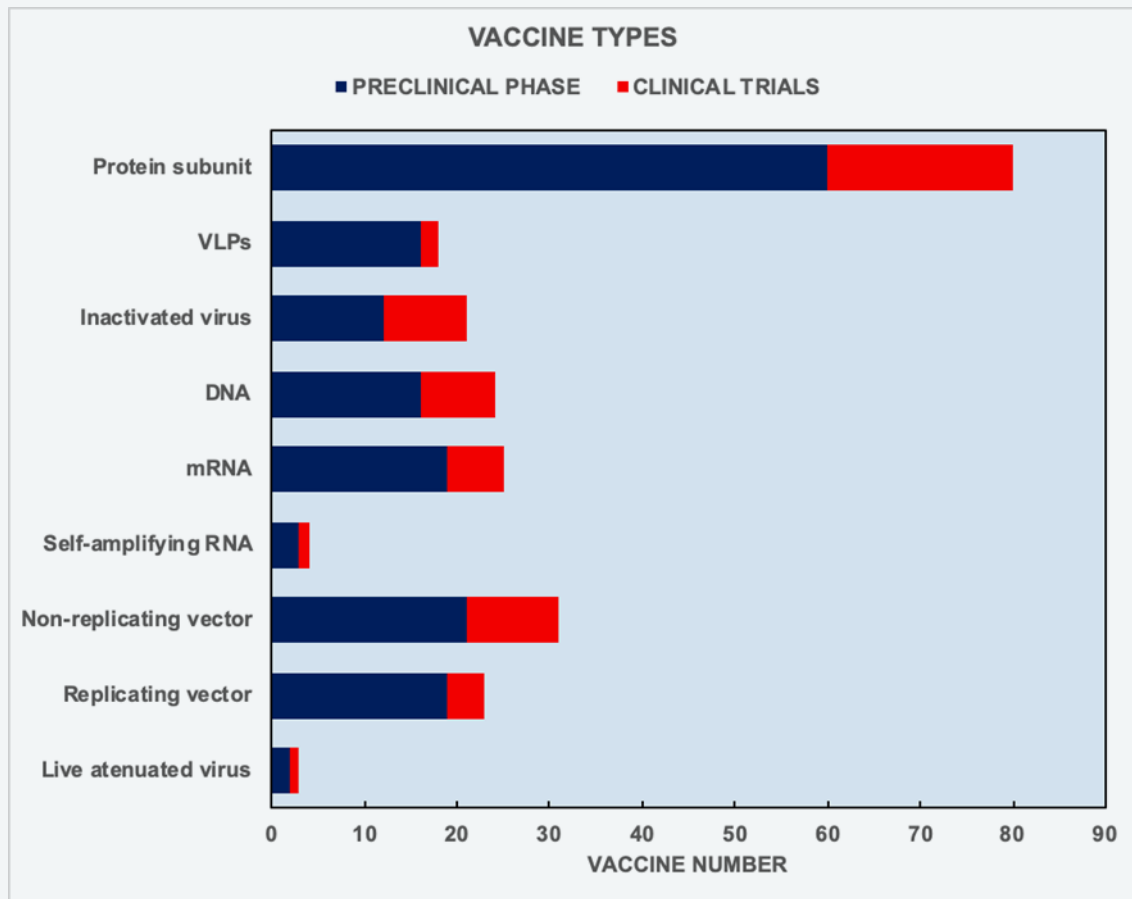


Figura 4.3. Candidatos vacunales actuales en fase preclínica y en ensayos clínicos. Actualización del 22 de enero 2021. Tomada de: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Consulta 22/01/2021]

4.2.3. Las vacunas del CSIC

El CSIC como agencia pública de investigación ha recibido fondos públicos específicamente destinados al desarrollo de las vacunas, tanto de diferentes convocatorias (nacionales, europeas, internacionales) como directamente (financiación dirigida al CNB) y también se ha beneficiado de múltiples donaciones, muchas de las cuales están orientadas al desarrollo de las vacunas. Además, el CSIC aporta fondos propios y también los salarios del personal en plantilla, así como el uso de instalaciones y laboratorios.

4.2.3.1. Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en replicones RNA

Investigadores principales: Luis Enjuanes, Isabel Sola, Sonia Zuñiga

La vacuna está basada en eliminar, mediante ingeniería del genoma del virus SARS-CoV-2, los genes responsables de la virulencia y de la diseminación viral. De este modo se obtienen candidatos a vacuna que son RNAs autoamplificables derivados del propio virus, que contienen más de un antígeno con lo que se estimularía una respuesta inmune más completa. Estos RNAs autoamplificables se vehiculizan bien dentro de VLPs o bien utilizando nanopartículas lipídicas.

Estos candidatos vacunales conjugan el conocimiento adquirido por el grupo después de 35 años trabajando con coronavirus, y de haber obtenido con éxito candidatos vacunales para los virus altamente patogénicos SARS-CoV y MERS-CoV. En modelos animales estos candidatos vacunales protegen al 100% de los animales tanto del desarrollo de la enfermedad como de la infección.

4.2.3.2. Vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en el vector MVA no replicativo expresando diversos antígenos virales

Investigadores principales: Mariano Esteban, Juan García Arriaza, Carmen E. Gómez

El objetivo del laboratorio de Poxvirus y Vacunas del CNB-CSIC es producir vacunas seguras y eficaces frente al SARS-CoV-2. Con esa finalidad, generan vectores virales atenuados basados en una modificación del virus Vaccinia (llamado MVA) que expresa una o más de las proteínas estructurales del virus, bien completas o con dominios conservados, y con capacidad para conferir alta protección frente al SARS-CoV-2 y a sus variantes (mutantes) emergentes. Recientemente, han desarrollado un candidato vacunal MVA-CoV2-S que expresa la proteína S (espícula) completa y que protege en modelo murino humanizado al 100% frente al SARS-CoV-2, previniendo la infección, la enfermedad y la mortalidad. Esta protección se correlaciona con una fuerte activación de respuestas inmunes, humorales del tipo Th1 con altos títulos de anticuerpos neutralizantes, y de un amplio repertorio de linfocitos T esenciales en el control de la infección de forma duradera. Se están completando los estudios inmunológicos y de eficacia de la vacuna en hamsters y macacos, con la finalidad de iniciar las fases clínicas a lo largo del 2021. Una empresa española está produciendo los lotes clínicos. Debido a su alta atenuación ya demostrada, la vacuna MVA-COVID-19 sería segura, estable y se podría administrar en todas las edades a todo tipo de población, incluyendo personas con inmunodeficiencias.

4.2.3.3. Vacuna sintética con un vehículo de ADN codificando inmunógenos

Investigadores principales: Vicente Larraga

El objetivo del laboratorio de Parasitología Molecular del CIB es el desarrollo de una vacuna de tercera generación. Esto es, basada en un plásmido sintético de ADN que contenga el gen codificante de la proteína S de la superficie del virus de la Covid 19 y que induzca protección frente a la infección por el SARS-CoV-2. El grupo ha adquirido la experiencia necesaria para el desarrollo de vacunas de ADN durante más de treinta años y de hecho ya ha obtenido otra vacuna similar frente a la leishmaniosis canina que se haya en Fase IV de la EMA. Esta vacuna se está terminando de optimizar en modelos animales (ratón kHACE2 y hamster) y ha conseguido una alta activación específica (100%) del sistema inmune, en estos modelos. Actualmente se está procediendo a determinar las dosis mínimas que inducen protección, así como la vía de inoculación. Esta vacuna ya tiene realizadas las pruebas de toxicidad (es inocua) y el escalado industrial. Esta vacuna es muy versátil y protegerá frente a las cepas actuales y frente a sus posibles variantes, pues se puede modificar en la secuencia de protección con gran rapidez.

Tabla 4.3. Las tres vacunas del CSIC

Tipo de candidato a vacuna	Descripción	Centro responsable del desarrollo	Fase actual del desarrollo	Estado de la regulación
RNA autoamplificable	Ingeniería del genoma del SARS-CoV-2 para eliminar genes implicados en virulencia y diseminación	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC)	Fase I/II CONSORCIO PARA LA REALIZACIÓN DE LAS FASES CLÍNICAS Y LA POSTERIOR PRODUCCIÓN	Patentada
Vector viral no replicativo	Antígeno S completo. MVA optimizado como vehículo	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC)	Fase I/II ENSAYOS PRECLÍNICOS EN RATONES HUMANIZADOS hACE2 (octubre 2020) DISEÑO ENSAYO CLÍNICO PRODUCCIÓN EN CONDICIONES GMP (BIOFABRI)	Patentada y licenciada
ADN recombinante	Plásmido vacunal	Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC)	Fase I/II FIN DE LA FASE PRECLÍNICA NOVIEMBRE/ DICIEMBRE 2020 PRODUCCIÓN EN CONDICIONES GMP (ZENDAL/BIOFABRI)	Patentada y licenciada

Elaboración propia.

En las fases de escalado y producción en condiciones GMP, donde el CSIC no puede llegar en ningún caso por su naturaleza de investigación básica, se necesita de la colaboración con el tejido industrial del país. Esta parte tendría que abarcar una la necesidad de poner en marcha una **'Biofactoría' o 'Factoría escalable para vacunas en España'**, que englobe de forma integral el diseño y desarrollo de vacunas, ensayos clínicos, escalado y producción, integrando los principales desafíos y limitaciones.

4.2.4. Estado de las vacunas más avanzadas a nivel mundial

La Organización Mundial de la Salud OMS/WHO mantiene amplia información sobre el desarrollo de las vacunas (64). Con fecha 22 de enero, el informe refiere 64 candidatos en fase clínica, y 173 en preclínica. Por otro lado, Wikipedia (64) proporciona una visión general y actualizada de la situación, incluyendo las diferentes iniciativas en marcha, y otras referencias. Entre dichas referencias, destaca la del Instituto Milken (65), que ofrece información muy detallada y actualizada y que permite ordenar los diferentes desarrollos de vacunas según categoría, fase, etc. y además incluye el enlace a las fuentes, la referencia del ensayo clínico, etc.

64 / Wikipedia. COVID-19 vaccine. [Internet]. 2020. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_vaccine

65 / Milken Institute. COVID-19 VACCINE TRACKER. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>

4.2.4.1. Vacunas basadas en RNA

Dos de las vacunas que han recibido la aprobación condicional para su uso, se basan en mRNA. La vacuna de Pfizer/BioNTech (BNT162b2) consiste en un mRNA con nucleósidos modificados que expresa la proteína S en su forma prefusión. Este mRNA se vehiculiza en forma de nanopartícula lipídica (LNP). Los resultados preclínicos en ratón y primates no humanos (NHPs) mostraron la inducción de anticuerpos neutralizantes, de una respuesta celular Th1, y una disminución del RNA viral en los animales vacunados. Los ensayos clínicos Fase 1 y Fase 2 mostraron la seguridad de esta vacuna, y que la pauta óptima de vacunación es de dos dosis de 30 µg separadas 21 días. El ensayo clínico Fase 3 confirmó la seguridad de esta vacuna y estableció una eficacia en la prevención de la enfermedad de un 95%.

La vacuna de Moderna (mRNA-1273) consiste en un mRNA que expresa la proteína S en su forma prefusión, vehiculizada como LNPs. A diferencia de la anterior, esta vacuna es estable a -20°C, un mes a 4°C y 12h a temperatura ambiente. Los estudios preclínicos en ratón y NHPs mostraron la inducción de anticuerpos neutralizantes y una respuesta Th1 fundamentalmente CD4. Además, en los animales vacunados e infectados posteriormente, se observó un descenso en el RNA viral en pulmón, lavados bronquioalveolares (BALFs) y cornetes nasales. Los ensayos clínicos Fase 1 y Fase 2 mostraron la seguridad de esta vacuna, y que la pauta óptima de vacunación es de dos dosis de 100 µg separadas 28 días. El ensayo clínico Fase 3 confirmó la seguridad de esta vacuna y estableció una eficacia en la prevención de la enfermedad de un 94.1%.

El candidato vacunal de CureVac AG/Bayer (CVnCoV) se basa, como en los casos anteriores, en un mRNA que expresa la proteína S de SARS-CoV-2 en su forma prefusión. No utiliza nucleósidos modificados, pero sí una secuencia optimizada enriquecida en GCs, lo que a priori modularía la respuesta inmune innata inducida por este candidato vacunal. Aunque, al igual que las anteriores, se vehiculiza como LNPs, a diferencia de éstas es estable al menos 3 meses a 4°C y un día a temperatura ambiente. Los resultados preclínicos mostraron la inducción de anticuerpos neutralizantes en ratones inmunizados con dos dosis del candidato vacunal, así como la inducción de una respuesta Th1. En el modelo de hámster se observó una reducción de SARS-CoV-2 en el pulmón de los animales vacunados, pero no en los cornetes nasales. En NHPs se observaron indicadores similares de eficacia del candidato vacunal. Este candidato se encuentra en la Fase 3 de ensayos clínicos, evaluándose la eficacia de dos dosis de 12 µg espaciadas 28 días.

China ha empezado ensayos Fase 1 con un candidato vacunal basado en mRNA (ARCoV), desarrollado por la academia militar de ciencias (ASM) en colaboración con las empresas Walvax Biotechnology y Suzhou Abogen Biosciences.

Dos de los candidatos vacunales basados en RNAs autoamplificables se encuentran en ensayos clínicos: el desarrollado por Arcturus Therapeutics, en Fase 2, y el desarrollado por el Imperial College, en Fase 1. En ambos casos, estos RNAs autoamplificables expresan únicamente la proteína S de SARS-CoV-2.

4.2.4.2. Vacunas de DNA

Ocho candidatos vacunales basados en DNA han entrado en ensayos clínicos. Todos se encuentran en Fase 1/2, excepto los tres más adelantados, ya en Fase 3: el desarrollado por Inovio Pharmaceuticals (INO-4800); la vacuna japonesa desarrollada por AnGes/Takara Bio y la Universidad de Osaka (AG0301-COVID19), con dos dosis intramusculares; y la india desarrollada por Zydus Cadilla (que contempla tres dosis intradérmicas).

La de Inovio se basa en el plásmido pGX9501 que codifica la proteína S de SARS-CoV-2 y que se administra en dos dosis intradérmicas. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo Fase 1, que muestra la seguridad de este candidato vacunal y su inmunogenicidad en voluntarios de entre 18 y 50 años de edad. Se observó la inducción de anticuerpos neutralizantes y de respuesta Th1.

4.2.4.3. Vacunas basadas en vectores virales no replicativos

Los candidatos vacunales más avanzados de este tipo están basados en vectores derivados de adenovirus humanos o de otros primates. Además, dos candidatos vacunales basados en MVA, desarrollados por la Universidad de Munich y por el Centro Nacional del Cáncer de USA, se encuentran en Fase 1 de ensayos clínicos. Todas las vacunas de este tipo se administran intramuscularmente, pero cabe destacar que dos candidatos en Fase 1, desarrollados por Vaxart y por Altimune, ambos basados en adenovirus humanos, se están evaluando para administración oral e intranasal, respectivamente.

Los candidatos vacunales más adelantados basados en vectores derivados de adenoviurs (Ad) humanos son los desarrollados por Cansino (Ad5, China), Janssen (Ad26, USA) y el Instituto Gamalenyá (combinación de Ad26 y Ad5, Rusia). En todos los casos, la inmunogenicidad de la vacuna suele no ser tan potente como con otros sistemas, debido a la pre-inmunidad existente frente a estos virus. Es por ello que estas vacunas contemplan inoculaciones de dosis muy altas o, como en el caso de la vacuna desarrollada en Rusia, una combinación de adenovirus diferentes. Estos tres candidatos vacunales han entrado en ensayos clínicos de Fase 3. Los resultados de eficacia de la vacuna de Janssen se conocen a finales de enero de 2021.

La vacuna desarrollada por AstraZeneca/Universidad de Oxford (AZD1222) se basa en un adenovirus de chimpancé que contiene el gen de la S de SARS-CoV-2, con codones optimizados para expresar niveles elevados de proteína S. En NHPs este candidato vacunal indujo anticuerpos neutralizantes y una respuesta celular; además, en los animales vacunados e infectados, se redujo la cantidad de RNA viral en BALF, pero no en muestras nasales. Los ensayos clínicos han demostrado que la vacuna es segura, aunque el ensayo se interrumpiese por la aparición de algunas complicaciones neurológicas. Sólo uno de estos casos de mielitis transversa podría potencialmente deberse a la vacuna, por lo que se vigilará especialmente durante la Fase 4. En los ensayos de Fase 3 se obtuvo una eficacia de la vacuna de entre un 62.1% y un 90% en la prevención de la enfermedad. Cabe destacar que, en este ensayo clínico, a diferencia de otros, se evaluó la tasa de infecciones asintomáticas, observándose prácticamente las mismas entre los individuos vacunados (34) y los del grupo control (37). Por tanto, parece que esta vacuna podría tener una eficacia limitada en la prevención de la infección. La vacuna ya ha sido aprobada para su uso en el Reino Unido y está pendiente de aprobación en el resto de Europa y en USA.

4.2.4.4. Vacunas basadas en vectores virales replicativos

Al menos cinco candidatos de este tipo de candidatos vacunales se encuentran en las Fases 1 o 2 de ensayos clínicos. Todos contemplan la inmunización por vía intramuscular, excepto el candidato de la Universidad de Hong Kong/Wantai Biological Pharmacy, basado en un virus atenuado de la gripe, con el que está ensayando la administración intranasal. Estos candidatos vacunales se basan en virus atenuados derivados de adenovirus (desarrollado por Cellid), de lentivirus (desarrollados por el Shenzhen Gen-Immune Medical Institute) o del virus de la estomatitis vesicular (VSV, desarrollado por el Israel Institute for Biological Research). La compañía Merck estaba desarrollando dos de estos candidatos, uno basado en el virus del sarampión (V591) y otro en el VSV (V590). El 26 de enero de 2021, en vista de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos de Fase 1, han decidido parar el desarrollo de estos candidatos por su reducida inmunogenicidad.

4.2.4.5. Vacunas vivas atenuadas

Un candidato vacunal desarrollado por Codagenix (NY, USA) en colaboración con el Serum Institute de India (CO-VI-VAC), se encuentra en Fase 1 de ensayos clínicos. Este candidato vacunal consiste en una dosis intranasal de un virus SARS-CoV-2 atenuado mediante recodificación del genoma cambiando el "codon pair bias" de uno o varios genes. La compañía ha anunciado que este candidato vacunal era seguro y eficaz en modelos animales. La bioseguridad de este tipo de candidatos vacunales podría ser un problema, aunque la tecnología utilizada introduce cientos de mutaciones silenciosas en el genoma del virus, sigue existiendo el peligro potencial de reversión a la virulencia con unos pocos cambios.

4.2.4.6. Vacunas basadas en proteínas /VLPs

La mayoría de los candidatos vacunales en desarrollo en todo el mundo son de este tipo y están basados en la expresión, utilizando distintos sistemas, de la proteína S completa, el dominio S1 o el RBD. En concreto, cinco de estos candidatos vacunales se encuentran en Fase 3 de los ensayos clínicos, y 16 en Fase 1 ó 2. Uno de estos últimos candidatos, el desarrollado por la Universidad de Queensland/CSL, paró su desarrollo recientemente al no obtener buenos resultados de inmunogenicidad. De modo similar, el candidato desarrollado por Sanofi Pasteur/GSK sufrirá un retraso en los planes de desarrollo, debido a una inmunogenicidad insuficiente en el grupo de voluntarios de mayor edad.

Los candidatos vacunales más adelantados están basados administrar la proteína S en forma trimérica. Éstos son los desarrollados por Novavax y por Clover Biopharmaceuticals/GSK /Dynavax., ambos en Fase 3 de ensayos clínicos. Los resultados del ensayo Fase 1 de Novavax mostraron la inducción de elevados niveles de anticuerpos neutralizantes con dos dosis de 5 o 25 µg, con adyuvante, espaciadas 21 días.

Una variación de las vacunas basadas en proteína son aquellas basadas en la formación de partículas similares a virus (VLPs). Dos de ellos están en ensayos clínicos. El desarrollado por el Serum Institute of India y Accelagen Pty., en ensayos Fase 1/2, está basado en VLPs derivadas del virus de la hepatitis B, de modo que expresen en su superficie el RBD de la S de SARS-CoV-2. El desarrollado por Medicago, en Fase 2/3, se basa en la expresión de la VLPs en plantas. Los datos preliminares han mostrado que dos dosis de este candidato vacunal inducen anticuerpos neutralizantes y respuestas T.

4.2.4.7. Vacunas basadas en virus inactivados

Este tipo de vacunas se ha desarrollado muy rápidamente siguiendo técnicas tradicionales de inactivación del virus, fundamentalmente por un proceso químico. La mayor parte de estos candidatos vacunales se han desarrollado en China, con tres en Fase 3 y uno en Fase 2. En otros países también se han desarrollado este tipo de candidatos vacunales: dos en Fase 3, de India y Kazajistán; y dos en Fase 1, del Reino Unido y Turquía.

Las vacunas más adelantadas son las chinas de Sinovac y Sinopharm. En el modelo de NHPs, ambos candidatos vacunales indujeron anticuerpos neutralizantes y mostraron una reducción significativa del RNA viral en el pulmón de los animales vacunados, y algo menor en el tracto respiratorio superior. En los ensayos de Fase 1/2, el candidato vacunal de Sinovac indujo anticuerpos neutralizantes, los mejores resultados se obtuvieron con dos dosis de 6 µg separadas 28 días. En el caso del candidato de Sinopharm, los mayores niveles de anticuerpos neutralizantes se obtuvieron después de tres dosis de 2.5 o 5 µg por dosis. Ninguno de los candidatos vacunales produjo efectos adversos.

4.2.5. Desafíos y limitaciones en la implementación de vacunas

El proceso de desarrollo de una vacuna suele tardar una década, pero los plazos de para la vacuna frente al SARS-CoV-2 se han reducido debido a la urgencia mundial de la pandemia. Aunque la fase III típicamente suele tomar entre 2 y 4 años de trabajo, se ha autorizado por los organismos reguladores la combinación en el tiempo de la fase III con la fase II.

Desde un punto de vista técnico/científico, los candidatos vacunales más avanzados se han enfrentado a varias limitaciones:

- Aunque todos incluyen la proteína S como antígeno, se han explorado distintas versiones del mismo. Además, es posible que para una inmunidad más potente se necesiten más proteínas del virus que no están incluidas en las vacunas más avanzadas.
- En general, los datos preclínicos de eficacia se han obtenido con modelos animales que no son los mejores para el SARS-CoV-2, dado que la infección no causa una enfermedad muy leve o no enferman en absoluto. La causa principal ha sido que el mejor modelo animal a día de hoy, los ratones transgénicos que expresan la ACE2 humana (TghACE2), sólo ha estado disponible para la comunidad científica a partir de agosto de 2020.
- Al punto anterior hay que sumar que en general en estos modelos animales se observó una disminución del daño en pulmón y de los signos de enfermedad, pero no se obtuvo inmunidad esterilizante, dado que el virus se seguía detectando por ejemplo en fosas nasales. Estos datos abren la posibilidad de que estas vacunas no protejan eficazmente de la infección y, por tanto, se siga dando transmisión del virus desde individuos vacunados.
- En general todos los candidatos vacunales más avanzados inducen buenos niveles de anticuerpos neutralizantes. Se desconoce en este momento si serán suficientes para inducir una inmunidad duradera. Así mismo, en general se han analizado con poco detalle las respuestas de células T, que en muchos casos eran débiles. Cuando se ha analizado, se ha visto un sesgo por respuestas Th1, lo que se ha considerado como algo positivo dado que un sesgo Th2 se relaciona con un aumento de la enfermedad a causa de la infección.
- La mayor parte de los candidatos vacunales contemplan la administración intramuscular. Sin embargo, se sabe que otras vías, como por ejemplo la intranasal, son más eficaces para conseguir inmunidad en mucosas y, por tanto, para evitar no sólo la enfermedad sino también la infección. Por ello, varios candidatos vacunales en desarrollo están empezando ensayos clínicos para administración oral o intranasal.

Además de garantizar su eficacia y seguridad, los desarrolladores de la vacuna deberían asegurar que esté lista en cantidad suficiente en el momento de la aprobación, iniciando el proceso de fabricación durante los ensayos clínicos. Por otro lado, los fabricantes pierden recursos significativos si la aprobación no llega o si la vacuna ya no es necesaria en el mercado. Cuantas más vacunas se produzcan, mayor será el riesgo. Para mitigar el riesgo y fomentar la fabricación, los gobiernos, la industria y las organizaciones internacionales están trabajando de forma coordinada.

Dada la disminución de casos de COVID-19 en los principales países afectados durante la primera ola, con cifras inferiores durante los meses de verano, los laboratorios con candidatos avanzados en desarrollo realizaron

ensayos clínicos en centros sanitarios y hospitales de países con tasas de infección más elevadas, como Brasil y Sudáfrica. El panorama de futuro de los ensayos clínicos de las vacunas en desarrollo es incierto, dado que la vacunación masiva debería disminuir los casos de COVID-19 y, por tanto, dificultar la realización de futuros ensayos que probablemente se alargarán en el tiempo mucho más que los realizados durante el 2020.

Las vacunas más sencillas, que más rápidamente lleguen al mercado serán probablemente eficaces, pero con el tiempo aparecerá la segunda generación de vacunas o la tercera generación que puede ser la que funcione mejor, porque tendremos más conocimientos sobre la respuesta inmune. Este año 2021, con planes de vacunación en marcha en muchos países, será una prueba de fuego para esas primeras vacunas, recabándose información esencial en esta a veces llamada Fase 4 de los ensayos clínicos, en que las vacunas deben demostrar su eficacia en condiciones no controladas.

4.3. Proyectos en la temática TRATAMIENTO que se desarrollan en el CSIC

REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

PROYECTOS

IP/CENTRO

Carmen Gil (CIB)

Target-and ligand-based drug repurposing to control SARS-CoV-2 pandemic(CoV2Drugs) [1]

IMPACTO

Se ensayarán fármacos eficaces frente al virus SARS-CoV-2 procedentes de quimiotecas de compuestos aprobados por agencias internacionales de regulación y autorización de comercialización de medicamentos (como la FDA, de EEUU o la EMA de la UE) que están en uso comercial o en desarrollo clínico. Su identificación se llevará a cabo mediante técnicas químio-informáticas (cribado virtual, conocimiento sobre la infección y sobre la estructura química de fármacos actualmente en uso en pacientes de COVID-19).

IP/CENTRO

Piero Crespo (IBBTEC)

Repurposing MAPK inhibitors for the treatment of COVID-19 [1]

Plantea el uso de inhibidores de MAP kinasas (fármacos ya aprobados por la FDA y EMA), para su uso como tratamiento en pacientes COVID19, previniendo la propagación viral y la respuesta inflamatoria fruto de la infección.

IP/CENTRO

Cayetano von Kobbe (CBM)

Terapias a corto y medio plazo para el tratamiento del COVID-19: senolíticos y desarrollo de vacunas [2]

El principal objetivo de este proyecto es la eliminación específica de las células senescentes (que pueden tener un papel causal en la aparición de las enfermedades asociadas con grupos de riesgo afectados por la COVID-1) mediante el uso de senolíticos (fármacos que inducen selectivamente la muerte de células senescentes).

IP/CENTRO

Jose F. Díaz Pereira (CNB)

Interrupción de los procesos virales de transporte mediados por microtúbulos [2]

El SARS-CoV-2 depende de los microtúbulos (conjunto de moléculas que intervienen en procesos celulares) para su liberación y por tanto pueden constituir una diana efectiva. Se realizará un cribaje para identificar fármacos que interrumpan el transporte por microtúbulos y la replicación viral.

IP/CENTRO

Eduardo Rial (CIB)

Warburg rewiring triggered by coronavirus infection in the host cell: strategy for drug Intervention [1]

La infección viral reprograma el metabolismo celular de las células infectadas para que provean al virus de la energía y recursos necesarios para la generación de nuevas partículas virales. Se estudiará la reprogramación metabólica de los pacientes infectados para establecer si es indicativo de la evolución de la infección. Por otra parte, se evaluará si existen fármacos clínicos en uso que puedan revertir la reprogramación del metabolismo celular estableciendo su potencial como agentes antivirales.

IP/CENTRO

Carmen Gil (CIB)

Desarrollo de inhibidores de PIKfyve como antivirales de amplio espectro [1]

El proyecto plantea la identificación de fármacos eficaces frente al virus SARS-CoV-2 que actúen a nivel de la inhibición de la quinasa de lípidos PIKfyve. A partir de prototipos novedosos previamente identificados como inhibidores virtuales de esta quinasa y tras validar experimentalmente su efecto antiviral frente a SARS-CoV-2, se propone crear un programa de optimización de antivirales de amplio espectro.

UTILIZACIÓN DE SUEROS. UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL PLASMA (SUEROS AUTOINMUNES), ANTICUERPOS E INTERVENCIONES (NANOBODIES, MONOCLONALES)

PROYECTOS

IP/CENTRO

Balbino Alarcón (CBM)

Desarrollo ultrarrápido de anticuerpos humanos neutralizantes del SARS-CoV-2 mediante aproximaciones in silico e in vitro [1]

IMPACTO

El éxito de las vacunas depende generalmente de que se generen anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas, que son unas proteínas que circulan por la sangre y que cuando reconocen sustancias extrañas, como los virus, los neutralizan (es decir, disminuyen o anulan su efecto), evitando su propagación. Este proyecto propone la generación de anticuerpos humanos que neutralicen el SARS2-CoV-2, listos para su uso, permitiendo el tratamiento de los pacientes actuales y futuros.

IP/CENTRO

Luis Ángel Fernández, José M^a Casasnovas, Víctor de Lorenzo (CNB)

Desarrollo de anticuerpos pequeños (nanobodies) frente al SARS-CoV-2 [4]

El objetivo de esta línea de actuación es la obtención de anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2, utilizando la tecnología de generación de anticuerpos de dominio simple con una región VH humana y un dominio VHH de camélido (nanobodies) en bacterias, partiendo de librerías de nanobodies disponibles, librerías que se están generando mediante inmunización de dromedarios con antígenos del SARS-CoV-2, colecciones de anticuerpos humanos, o mediante síntesis y mutagénesis de anticuerpos neutralizantes.

DISEÑO RACIONAL BASADO EN LA INFORMACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE DIANAS TERAPÉUTICAS (I.E. PROTEASAS)

PROYECTOS

IP/CENTRO

Marcial Vilar (IBV)

Análisis estructural de las proteínas de membrana del SARS-CoV-2 para el diseño de nuevos inhibidores del ensamblaje viral [2]

IMPACTO

Se pretende avanzar en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad COVID-19, mediante un estudio estructural del virus SARS-CoV-2. Este proyecto estudiará a nivel molecular el ensamblaje del virus SARS-CoV-2 desde la perspectiva novedosa de las interacciones intramembrana de las proteínas virales estructurales, escasamente explorada hasta la fecha.

IP/CENTRO

Antonio Romero (CIB)

Relación estructura función de inhibidores de cisteína proteasas del SARS-CoV-2 [1]

El objetivo es estudiar la estructura e identificar nuevos inhibidores más eficaces de la proteasa Mpro para el desarrollo de terapias eficaces contra el virus SARS-CoV-2. Trabajos previos con el virus SARS-CoV ponen de manifiesto la similitud entre las estructuras de las proteasas de ambos virus. Se estudiarán inhibidores desarrollados previamente frente a esta proteasa procediendo a su optimización.

IP/CENTRO

Rosario González y Marta Gutiérrez (IQM)

Targeting coronavirus proteases for the identification of new antivirals: structure-guided, bimodal approaches [1]

Proponen el descubrimiento e identificación de nuevos compuestos antivirales efectivos contra la COVID-19 a partir de resultados preliminares obtenidos en el cribado de su quimioteca interna de compuestos, los recientes estudios estructurales con fragmentos e inhibidores de la proteasa principal (Mpro) de SARS-CoV-2, y su experiencia previa en la inhibición de la proteasa del virus.

IP/CENTRO

Juan Nogales (CNB)

Desarrollo de una plataforma basada en biología sintética para el cribado de alto rendimiento de potenciales inhibidores de la proteasa 3CLpro de SARS-CoV2 [4]

El proyecto plantea la identificación de inhibidores de la proteasa 3CLpro del virus utilizando una aproximación desde la biología sintética.

COMPUESTOS QUE INTERFIEREN CON LA INTERACCIÓN PROTEÍNA SPIKE-ACE2

PROYECTOS

IP/CENTRO

Maria Jesus Perez (IQM); Sonsoles Martin (CIB); Ron Geller; Alberto Marina; Vicente Rubio (IBV)

Multidisciplinary approach to blocking SARS-CoV-2 entry through antivirals and Decoy-ACE2 fragments [2]

IMPACTO

Se identificarán compuestos antivirales y/o compuestos que impidan la infección por SARS-CoV2 utilizando tres enfoques paralelos: (1) Cribado de compuestos ya disponibles (más de 1.400); (2) Uso de técnicas computacionales para cribar y evaluar los compuestos; (3) Desarrollo de inhibidores (compuestos que bloqueen la infección por SARS-CoV-2). La evaluación final de los resultados de efectividad y resistencia a los compuestos se realizará con el SARS-CoV2.

IP/CENTRO

Alberto Marina, Vicente Rubio. (IBV)

Decoy-ACE2: Uso de ACE2 soluble inactivado catalíticamente como medicamento anti CoVid19 [1, 3]

Se identificarán compuestos antivirales y/o compuestos que impidan la infección por SARS-CoV2 utilizando tres enfoques paralelos: (1) Cribado de compuestos ya disponibles (más de 1.400); (2) Uso de técnicas computacionales para cribar y evaluar los compuestos; (3) Desarrollo de inhibidores (compuestos que bloqueen la infección por SARS-CoV-2). La evaluación final de los resultados de efectividad y resistencia a los compuestos se realizará con el SARS-CoV2.

INHIBIDORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

PROYECTOS

IP/CENTRO

Matilde Bustos (IBIS)

Utilidad clínica del análisis de la señalización de IL-6 como indicadora de la actividad de la enfermedad COVID-19. Oportunidad terapéutica con bloqueantes del trans-signaling de IL-6 [2]

IMPACTO

Tiene como objetivo la selección y tratamiento de los pacientes críticos. El análisis de perfil de citoquinas (las proteínas responsables de la comunicación intercelular) de los pacientes, con especial énfasis en la señalización de la citoquina IL-6, podría estratificar pacientes y seleccionar aquellos que podrían beneficiarse de la terapia que bloquee la IL-6.

IP/CENTRO

Timothy Thomson (IBMB)

Inhibidores del inflammasoma contra el síndrome de liberación de citoquinas en COVID-19 + Novel inhibitors of the inflammasome for the mitigation of SARS-CoV-2 pathogenic effects in human type II pneumocytes and transgenic mouse models [1]

Plantea la reducción de la mortalidad de pacientes graves mayores de 65 años que sufren la enfermedad COVID-19. Este proyecto busca demostrar que la enfermedad crea una reacción inflamatoria masiva (llamada síndrome de liberación de citoquinas) que puede llevar a una necrosis pulmonar, buscando a la vez tratamientos para evitar este síndrome. Para ello están generando una plataforma de screening de inhibidores de la inflamación y están evaluando nuevas alternativas terapéuticas que conduzcan a una mejora de los síntomas de la enfermedad.

PROYECTOS

IP/CENTRO

María Montoya (CIB)

Inflammation viral determinants in the cytokine storm within COVID-19 (INFLACOVID) [1]

IMPACTO

Se pretende obtener una comprensión más profunda de la interacción entre el SARS-Cov-2 y el sistema inmune lo que arrojará luz sobre el desarrollo y la persistencia de la inflamación en los pulmones y puede ayudar a reducir el riesgo de inflamación pulmonar causada por el SARS-Cov-2.

Para ello se va a generar una plataforma para hacer un cribado inicial de posibles tratamientos anti-inflamatorios de una forma rápida y eficaz e identificar dianas terapéuticas involucradas en la inflamación y/o en la muerte celular contra las que diseñar nuevos fármacos. Se espera poder desarrollar enfoques novedosos para contrarrestar la inflamación como posible tratamiento. A largo plazo tiene como objetivos la identificación de un posible nuevo tratamiento terapéutico (mediante los microRNA) y el reposicionamiento de fármacos con actividad anti-inflamatoria.

IP/CENTRO

Jaime Millan (CBM)

Searching for new therapeutic targets to prevent lung microvascular endothelial barrier disruption and pulmonary edema caused by SARS-CoV2-induced cytokine storm [1]

El proyecto pretende identificar qué citoquinas participantes en la tormenta inflamatoria inducida por SARS-CoV2 tienen efecto sobre la barrera endotelial pulmonar, causando edema en los pacientes más graves. El grupo tiene experiencia previa en cómo proteger al organismo de inflamaciones sistémicas y han identificado un compuesto que modula la actividad de la subfamilia RhoA de GTPasas, capaz de reducir el edema pulmonar. Proponen crear una plataforma abierta a grupos de investigación que quieran probar nuevas terapias que refuercen la microvasculatura pulmonar humana frente a la infección, sin necesidad de recurrir directamente a modelos animales.

NUEVOS ENJUAGUES ORALES Y UTILIDAD DE LOS EXISTENTES FRENTE A LA ENTRADA DEL VIRUS Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

PROYECTOS

IP/CENTRO

Julia Revuelta (IQOG)

Desarrollo de un spray bucal basado en miméticos de sulfatos de heparano como antiviral [1]

IMPACTO

El proyecto tienen como objetivo desarrollar un spray bucal antiviral empleando principios activos ya aprobados para su uso en biomedicina. A medio plazo se llevará a cabo el diseño y la obtención de nuevos compuestos con propiedades antivirales optimizadas.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Carmen Valero y Lara Lloret (HUMV-IDIVAL +IFCA)

UTILIDAD DE LOS ENJUAGUES ORALES CON AGUA OXIGENADA AL 3% Y POVIDONA YODADA EN LA REDUCCIÓN DE LA CARGA VIRAL OROFARINGEA DE SARS-CoV-2 [1]

IMPACTO

Se determinará la utilidad de los enjuagues bucales en la reducción de la carga viral de SARS-CoV-2.

NUEVAS TERAPIAS

PROYECTOS

IP/CENTRO

Santiago Elena (I2SYSBIO)

Counteracting COVID19 progression by the use of therapeutic interfering particles (TIPs) [1]

IMPACTO

El proyecto explota el concepto que los genomas virales incompletos o defectuosos interfieren en la reproducción del virus. Estos genomas acortados pueden formar unas partículas llamadas DIP (Partículas Interferentes Defectuosas) que son de fácil producción. Las DIP pueden tener fuertes propiedades antivirales y aquí se propone su uso como Partículas Terapéuticas Interferentes (TIP), las cuales ofrecen beneficios frente a otros enfoques antivirales convencionales.

IP/CENTRO

Domingo F. Barber (CNB)

Nanopartículas inmunosupresoras con tropismo a pulmón para frenar la tormenta de citoquinas causante de la inmunopatología pulmonar y la replicación viral [1]

Se propone el diseño de nanopartículas que puedan usarse para reducir la inflamación pulmonar. El proyecto permitirá entender como interfieren en la reproducción del virus las nanopartículas de óxido de hierro (NPOH), las cuales normalmente se usan en resonancias magnética o para el tratamiento de anemias (FeraSpin™ y Feraheme), así como diseñar NPOH que puedan emplearse para reducir la inflamación pulmonar generada en algunos casos de infección por SARS2.

IP/CENTRO

Nuria Verdaguer (IBMB)

Combinaciones de antivirales frente al SARS-CoV-2 [1]

Plantean el estudio de nuevos inhibidores de la entrada del virus que se basarán en proteínas sintéticas que mimeticen la superficie del receptor celular ACE2 reconocida por la glicoproteína "Spike" de SARS-CoV-2. Estudiarán su combinación con análogos de nucleótidos de probada eficacia. replicación, es decir, impedir la reproducción y expansión, del virus en nuestro organismo.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Noureddine Khier el Wahabi (IIQ)

Glyconanovectors for multiple delivery of antiviral drugs [1]

IMPACTO

La propuesta tiene como objetivo el desarrollo de una estrategia antiviral innovadora para inhibir la adhesión y la replicación del SARS-Cov-2 basado mediante la utilización de sistemas nanométricos con una presentación multivalente de carbohidratos, capaces de interactuar con la glicoproteína del virus. Los nanosistemas propuestos tienen, igualmente, una cavidad interna capaz de albergar pequeñas moléculas con potencial terapéutico.

IP/CENTRO

Pablo Botella (ITQ)

Tratamiento con ANDrografólido de la respuesta inmune en la infección por CORona-virus SARS-CoV-2 (TRANCOR) [1]

El objetivo de TRANCOR es determinar el efecto inmunomodulador de un nuevo compuesto de origen natural basado en su efecto inhibidor de IL6 en pacientes de COVID-19. Para ello, se coordina con el ensayo clínico CAPRICOR de pacientes de COVID-19 actualmente en marcha en varios hospitales. Las actividades incluyen el aislamiento de andrografólido, la modelización de la infección por SARS-CoV-2 en pez cebra, el estudio del efecto del andrografólido y derivados sobre el sistema inmune innato en pez cebra y la identificación de biomarcadores de progresión en pacientes de COVID-19.

IP/CENTRO

Santiago Lamas (CBMSO)

Fibrosis pulmonar post CoVid19: marcadores y opción terapéutica con Metformina [1]

Las secuelas que provoca la neumonía generada por la COVID-19 (por ej. la fibrosis pulmonar) tienen actualmente pocas opciones terapéuticas y su seguimiento y pronóstico se ve dificultado por la ausencia de marcadores biológicos válidos. La propuesta persigue por un lado establecer la validez de uno o más biomarcadores y por otro evaluar la eficacia de un fármaco, la metformina, de amplio uso para otras indicaciones clínicas para tratar secuelas como la fibrosis pulmonar.

IP/CENTRO

Dolores Pérez (CIB)

Validation of vimentin as a co-receptor for SARS-CoV-2 and intervention strategies [1]

Abordarán el papel de la vimentina como correceptor en la infección por SARS-CoV-2, analizando su valor terapéutico. Identificarán compuestos o estrategias que actúen durante los primeros pasos de la infección. Trabajos anteriores constatan una interacción entre vimentina y la proteína Spike del SARS-CoV.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Bernat Crosas (IBMB)

New generation of Protacs for the treatment of Covid-19 [1]

IMPACTO

Proyecto centrado en la creación de nuevos fármacos Protacs (un tipo de fármacos de precisión, más eficientes que los fármacos clásicos). El grupo tiene experiencia en la creación de Protacs dirigidas a la diana terapéutica IMPDH de relevancia en procesos tumorales e infecciones virales. Se plantea su inhibición química específica como una estrategia contra el coronavirus.

IP/CENTRO

Margarita Saiz y Francisco Sobrino (CBMSO)

Antiviral activity of immunomodulatory non-coding RNAs and cell-targeted compounds against human coronaviruses [1]

Se evaluará la efectividad contra los coronavirus humanos de derivados del genoma del virus de la fiebre aftosa (ncRNAs) y su actividad biológica en ratones y cerdos.

Proponen evaluar la efectividad contra los coronavirus humanos de derivados del genoma del virus de la fiebre aftosa (ncRNAs) y su actividad biológica en ratones y cerdos. También se explorará el efecto antiviral ejercido por dos medicamentos genéricos de bajo coste ampliamente utilizados y listos para su uso en humanos (el ácido valproico y el galato de laurilo), analizando su potencial sinergia con el remdesivir, un compuesto de actividad prometedora contra el SARS-CoV-2. Se evaluará la efectividad contra los coronavirus humanos de derivados del genoma del virus de la fiebre aftosa (ncRNAs) y su actividad biológica en ratones y cerdos.

IP/CENTRO

Mar Siles (IRNASA)

COVID-19: anti-infectious and anti-inflammatory action of immunomodulatory parasite molecules in a safe-to-use synthetic format [1]

Utilizando modelos de interacciones parásito-huésped abordarán la identificación de moléculas de parásitos que podrían modular las rutas de entrada y controlar la respuesta inflamatoria del SARS-CoV-2 en las células epiteliales y así controlar la respuesta inflamatoria a COVID-19. Las moléculas potencialmente responsables de esos efectos en el huésped están ya disponibles como sintéticas, y son seguras para ser probadas en modelos in vitro e in vivo de infección y patología por SARS-CoV-2.

IP/CENTRO

Francisco José Iborra (IBV)

Control de la infección del SARS-CoV-2 mediante la modulación del metabolismo energético celular [1]

El proyecto aborda la caracterización de las alteraciones del metabolismo celular que tienen lugar durante la infección por SARS-CoV-2 para intervenir farmacológicamente y prevenir o anular la progresión de la infección. Conocer como el virus altera el metabolismo celular en su propio beneficio permitiría identificar procesos que son esenciales para la reproducción del virus y/o progresión de la infección e identificar nuevas dianas terapéuticas.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Susana Alemany (IIBM)

Thyroid hormones as biomarkers in COVID-19 [1]

IMPACTO

La acción de la hormona tiroidea más reconocida es la modulación del metabolismo y su disminución durante las infecciones graves es un predictor de alta mortalidad.

Aquí estudiarán el resultado de la infección por COVID-19 en pacientes que son tratados con hormonas tiroideas, para determinar si una modulación de dichas hormonas con medicamentos ya disponibles, en los primeros estadios de la enfermedad COVID-19, puede ser una herramienta para disminuir la gravedad de la patología y aumentar la tasa de supervivencia.

IP/CENTRO

Dolores Rodríguez y Luis Montoliu (CNB)

Destrucción del genoma RNA del coronavirus mediante CRISPR-Cas13d [1]

Usarán una nueva variante de la herramienta de edición genética CRISPR y la proteína Cas13d, para destruir el genoma del coronavirus SARS-CoV-2.

La no toxicidad y eficiencia de los reactivos CRISPR y la proteína Cas13d se validará in vivo en embriones de pez cebra. La eficacia del proyecto se explorará con ayuda de dos virus relacionados (torovirus equino BEV, coronavirus humano 229E) que permiten trabajar en condiciones de seguridad BSL2, antes de adaptar el proyecto para enfocarlo directamente al genoma del coronavirus SARS-CoV-2 en condiciones BSL3.

IP/CENTRO

M^a Luisa Coderch (IQAC)

Modificación de la mucosa como protección frente al SARS-CoV-2 [1]

El proyecto busca reforzar la mucosa, aumentando su efecto barrera y disminuyendo su permeabilidad para prevenir la penetración del SARS-CoV-2.

Se aplicarán diferentes formulaciones basadas en lípidos similares a los presentes en otros tejidos queratínicos para prevenir la entrada de virus o contaminantes en la mucosa. Se utilizará un modelo de virus para estudiar su permeabilidad en las mucosas y evaluar la modificación de su permeabilidad.

PROYECTOS

IP/CENTRO

Lisardo Boscá (IIB)

Evaluation of the therapeutic role of inhaled and systemic administration of nitric oxide (NO/NO-donors) to prevent acute COVID19 disease [1]

IMPACTO

Determinarán si la administración simultánea de óxido nítrico (NO) inhalado y la liberación a nivel sistémico, a través de donadores de NO, previenen efectos adversos de la viremia.

Esta propuesta propone la administración de óxido nítrico inhalado (NO) y donantes de NO a nivel sistémico para prevenir la activación del sistema inmune innato en el pulmón, así como para evitar fenómenos de neutropenia y tromboembolismo, preservando la función del sistema inmunitario adaptativo en beneficio del paciente.

IP/CENTRO

Roberto Solano (CNB)

IDENTIFICACIÓN DE ANTIVIRALES EN Marchantia polymorpha [1]

Proyecto que plantea la evaluación de extractos de *Marchantia polymorpha* como nuevos antivirales

IP/CENTRO

Bruno Sainz Anding (IIB)

Design and development of peptide inhibitors of SARS CoV2 virus entry for human use [2]

Desarrollo de nuevas terapias innovadoras mediante el desarrollo de un ensayo de detección de péptidos que pueden impedir la entrada del virus SARS-CoV-2 en el organismo, y llevarlo posteriormente a la práctica clínica.

IP/CENTRO

Juan Nogales (CNB)

Uso de biología de sistemas para diseño de nuevos antivirales [4]

Desarrollo de una plataforma basada en biología sintética para el cribado de alto rendimiento de potenciales inhibidores de la proteasa 3CLpro de SARS-CoV2

IP/CENTRO

Luis Enjuanes, Isabel Sola, Sonia Zuñiga, Leonor Kremer (CNB)

Validación preclínica de agentes terapéuticos contra el SARS-CoV-2 [4]

Grupo de investigación que dispone de diferentes modelos in vitro e in vivo para el estudio de la patogénesis de coronavirus humanos y está finalizando el desarrollo de modelos específicos para el SARS-CoV-2. Estos modelos se utilizarán para la validación preclínica de compuestos terapéuticos contra el SARS-CoV-2, incluyendo desarrollos propios y proyectos en colaboración con la industria farmacéutica española para el reposicionamiento de fármacos y estrategias de inmunoterapia.

PROYECTOS

IP/CENTRO

**José Ramón Valverde, Luis Enjuanes,
J. Manuel Honrubia (CNB)**

**Modelos computacionales para el diseño
de intervenciones terapéuticas contra el
SARS-CoV-2 [4]**

IP/CENTRO

**M. Cristina Vega y Santiago
Rodríguez de Córdoba**

**Anti-C5a and anti-C5aR1 single-domain
antibodies as therapeutic agents for the
prevention of coronavirus-induced acute
lung injury (DALI5) [1]**

IP/CENTRO

Diego Orzaez (IBMCP)

Newcotiana + Pharma Factory [8]

IP/CENTRO

Carlos Villalobos (IBGM)

**Efectos de las viroporinas del virus
SARS-CoV-2 sobre calcio intracelular
y su posible reversión para prevenir el
CoVID19 [7]**

IMPACTO

Esta línea de actuación aplica métodos computacionales a varios aspectos claves en la investigación sobre el SARS-CoV-2, incluyendo la modelización de mecanismos por los que el virus podría desencadenar los diferentes síntomas de COVID-19, el análisis de la interacción de anticuerpos con el SARS-CoV-2 para el diseño de anticuerpos neutralizantes, así como estudios in silico de la dinámica de interacción entre proteínas de superficie del virus y su receptor con el propósito de generar un modelo de ratón humanizado para estudios pre-clínicos.

Tratamiento de los síntomas asociados a la lesión pulmonar aguda y al síndrome de dificultad respiratoria aguda inducidos por el coronavirus. El proyecto propone optimizar dos tipos de anticuerpos: anti-C5a y anti-C5aR1, con el fin de inhibir la cascada de señalización C5a-C5aR1 en las células inmunitarias responsables de la inflamación incontrolada, y facilitar su administración en el tejido pulmonar mediante nebulizadores o inhaladores.

Plantea el uso de la planta del tabaco como biofactoría para la producción de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y está enfocado al desarrollo de dos líneas de productos. El primero consiste en pares compatibles de anticuerpos para kits de diagnóstico antigénico. La segunda línea consiste en la formulación de cócteles de anticuerpos neutralizantes para inmunoterapia.

El coronavirus SARS-Cov-1 contiene las viroporinas 3a, E y 8a que forman canales iónicos y son relevantes en su ciclo viral. La viroporina E es un canal de Ca²⁺ que se inserta en endomembranas del retículo endoplásmico donde podría modificar la homeostasis del Ca²⁺ intracelular. El proyecto pretende caracterizar los efectos de estas 3 viroporinas y sus equivalentes del virus SARS-Cov-2 sobre la homeostasis del Ca²⁺ intracelular en células huésped incluyendo neumocitos y linfocitos humanos. Se estudiará el remodelado de la homeostasis del Ca²⁺ intracelular inducido por estas proteínas y el posible efecto de diferentes fármacos incluido un nuevo fármaco antiviral de PharmaMar.

DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE PLATAFORMAS DE DRUG DISCOVERY

PROYECTOS

IP/CENTRO

Pablo Gastaminza, Urtzi Garaigorta (CNB)

PLATAFORMA DE SCREENING DE NUEVOS ANTIVIRALES CONTRA EL SARS-CoV-2 [4]

IMPACTO

Plataforma para el cribado masivo de compuestos antivirales, mediante dos fases, una que se desarrolla en laboratorio P2 con un modelo de coronavirus del catarro común y otra que se realiza en laboratorio P3 donde los compuestos seleccionados se evalúan contra SARS2. Se estudian fármacos de reposicionamiento que ya se están utilizando en clínica y que por lo tanto supondrían una manera rápida de encontrar tratamientos eficaces en humanos y también librerías de compuestos, en colaboración con otros proyectos liderados por grupos CSIC, para identificar nuevos compuestos y analizar su mecanismo de acción antiviral. En colaboración con otros proyectos liderados por grupos CSIC se está llevando a cabo el cribado de diferentes colecciones de moléculas que está permitiendo abordar tanto el reposicionamiento de compuestos de uso clínico como la exploración de nuevos compuestos antivirales.

IP/CENTRO

Dolores Gonzalez Pacanowska (IPBLN)

Implantación de una plataforma de cribado de alto rendimiento para el descubrimiento de nuevos compuestos anti-SARS-CoV-2 [1]

El proyecto plantea la implementación y puesta a punto de una plataforma para la identificación de nuevos compuestos con actividad anti-coronavirus en colaboración con la Fundación MEDINA.

Se optimizarán ensayos en un formato de alto rendimiento para el cribado fenotípico frente a coronavirus y por otra parte se realizará un cribado piloto de una parte de la librería de Productos Naturales de MEDINA y de diferentes librerías de productos puros disponibles.

IP/CENTRO

Ron Geller (I2SysBio)

ANTICOR, High performance platform for the screening of antiviral and SARS-CoV-2 antibodies [3]

Plataforma de alto rendimiento para el cribado de antivirales y anticuerpos contra SARS-CoV-2.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse; [10] Fundación BBVA; [11] Junta de Andalucía; [12] Gobierno de Cantabria; [13] Agencia Valenciana de Innovación; [14] Empresas participantes

5. IMPACTO GLOBAL DE LA PANDEMIA



5.1. Residencias de ancianos

Autores: Antonio Abellán, Pilar Aceituno, Isabel Fernández Morales, Ana Belén Castillo, Diego Ramiro, Rogelio Pujol.

Una de las principales lecciones que se han sacado de la pandemia COVID19 es que las personas mayores, en especial aquellas más vulnerables y sobre todo aquellas que residían en establecimientos colectivos han sido las que más han sufrido esta crisis sanitaria. La alta morbilidad y mortalidad durante la pandemia de Covid-19 ha puesto a los establecimientos de cuidados de larga duración en el centro del debate social, político y sanitario. La pandemia ha mostrado una realidad clara: hay una falta de información y deficiencias en el control y supervisión sobre estas instituciones; ello ha conducido a una infraestimación de los residentes, de las personas contagiadas y de los fallecimientos; también ha destapado otras carencias (falta de equipamiento y preparación) para afrontar situaciones de emergencia sanitaria.

En este apartado se abordarán diversos aspectos relacionados con la población residente en establecimientos colectivos para personas mayores y que se podrían resumir en varios aspectos: una visión sobre las personas residentes en establecimientos colectivos en Europa, y posteriormente se recalcará que no existe un censo actualizado de residencias de personas mayores ni del régimen de propiedad o tamaño en España aparte del realizado por el CSIC, no existe un censo de residentes en establecimientos colectivos para mayores y ambos aspectos son cruciales a la hora de afrontar un segundo rebrote.

Apenas existen estadísticas coordinadas y regulares en Europa sobre estos centros, salvo los datos de Eurostat que se comentan más abajo, la mayoría de los cuales están destinados a personas mayores. En esta nota queremos presentar una aproximación a su número, plazas y ratios para situar a España en el conjunto europeo.

Estos establecimientos agrupan una amplia gama de tipos, desde los puramente residenciales, alternativos a la vivienda familiar, hasta los que proveen cuidados especializados y medicalizados. Las características de los residentes dentro de cada establecimiento tampoco son homogéneas. Las definiciones entre países pueden variar, lo que conduce a medias muy divergentes; y en el caso de España también puede haber variedad en la inclusión según comunidades autónomas. En cualquier caso, destaca que la mayoría de estos centros son para personas mayores, además de otros para cuidados paliativos, centros de rehabilitación, de discapacidad, etc.

Los datos que presentamos proceden de la ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), que a su vez utiliza información de la encuesta HALT-3. Eurostat publica su estadística de camas de cuidados de larga duración en centros de cuidados y residenciales (HP.2) que no coincide con la presentada por el ECDC, pero mantiene cierta regularidad en su información.

En Europa había 62.471 centros de cuidados de larga duración con 3.486.999 camas, en 2017, según aquella fuente, ECDC, con un tamaño medio de 56 camas por establecimiento (Figura 5.1, Figura 5.2). Hay 3 camas por cada cien personas de 65 y más años (Figura 5.3). España se sitúa muy próxima a los valores medios europeos, con 69 camas de tamaño medio por centro y 4,1 camas por cada 100 personas de 65 y más años. Las cifras presentadas en este apartado se aproximan a nuestro recuento/censo de residencias para personas mayores en España que se detalla a continuación.

Tabla 1

Establecimientos de cuidados de larga duración. Europa 2017

Países	Número	Camas	Tamaño medio	Camas /100 de 65*
Alemania	10.389	825.849	82	4,8
Austria	817	72.602	89	4,4
Bélgica	1.559	146.462	94	6,8
Bulgaria	33	486	15	0,0
Chipre	90	3.436	38	2,4
Croacia	325	37.249	115	4,4
Dinamarca	827	42.668	52	3,8
Eslovaquia	677	27.497	41	3,1
Eslovenia	90	20.777	231	5,0
ESPAÑA	5.387	372.306	69	4,1
Estonia	59	1.849	31	0,7
EU/EEA+RU	62.471	3.486.999	56	3,4
Finlandia	1.928	50.373	26	4,2
Francia	9.744	687.936	71	5,1
Grecia	263	10.849	41	0,5
Hungría	1.177	57.929	49	3,1
Irlanda	578	30.531	53	4,4
Islandia	43	2.628	61	5,2
Italia	3.219	186.872	58	1,4
Letonia	82	5.798	71	1,5
Lituania	154	11.722	76	2,1
Luxemburgo	62	6.966	112	7,9
Malta	41	5.035	123	5,5
Noruega	907	39.583	44	4,3
Países Bajos	700	92.000	131	2,8
Polonia	373	17.291	46	0,3
Portugal	360	8.400	23	0,4
República Checa	73	17.204	236	0,8
Reino Unido	19.586	546.974	28	4,5
Rumanía	628	37.727	60	1,0
Suecia	2.300	93.000	40	4,6

Figura 5.1 Tabla 1. Tomada de: European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report: Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA. [Internet]. 19 May 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-COVID-19-long-term-care-facilities-EU-EEA> (1)

Establecimientos de cuidados de larga duración. Tamaño medio (camas). Europa 2017.

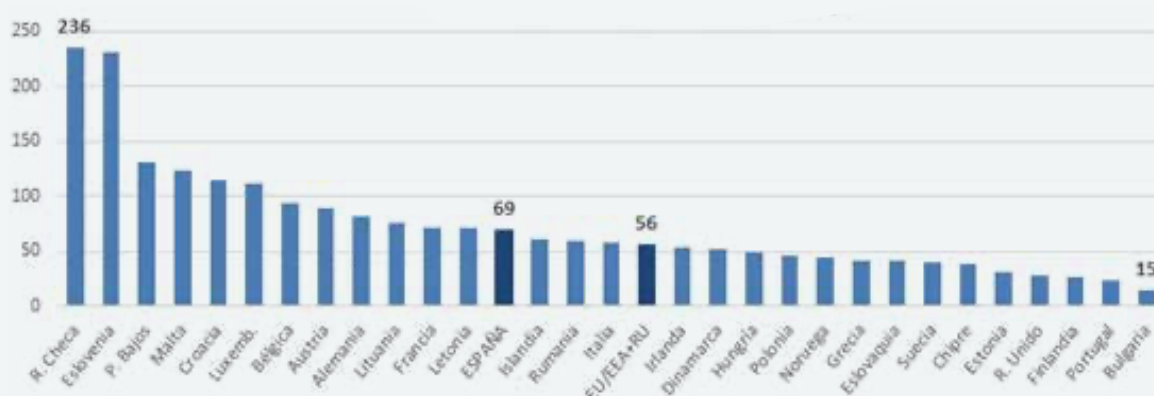


Figura 5.2. Tomada de: European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report: Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA. [Internet]. 19 May 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-COVID-19-long-term-care-facilities-EU-EEA> (1)

1 / European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report: Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA. [Internet]. 19 May 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-COVID-19-long-term-care-facilities-EU-EEA>

Establecimientos de cuidados de larga duración. Camas por 100 personas de +65 años.

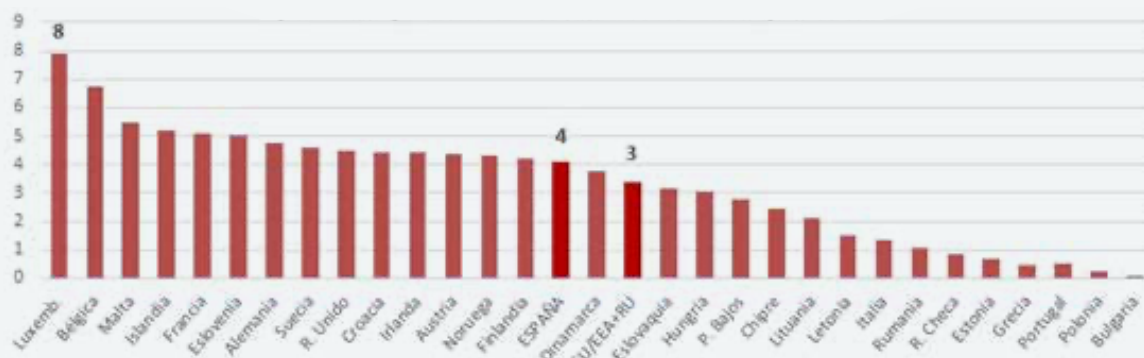


Figura 5.3. Tomada de European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report: Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA. [Internet]. 19 May 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-COVID-19-long-term-care-facilities-EU-EEA> (1)

Como hemos avanzado más arriba, no existe una estadística fiable sobre población institucionalizada en residencias de mayores, un servicio social [1] Las competencias sobre el control y seguimiento de este servicio social y alternativa de alojamiento, corresponden a las comunidades autónomas. a la vez que una forma de convivencia diferenciada de las viviendas familiares, cuyos datos de hogares, tipos y personas se conocen bien (2,3).

Durante los primeros meses de 2020 se ha producido una emergencia sanitaria: la pandemia de coronavirus (COVID-19), ya conocida. La enfermedad ha provocado una elevada cifra de fallecimientos de personas mayores (4) (Figura 5.4). Pero ha causado también una desgraciada notoriedad de estas instituciones de alojamiento colectivo, por la alta mortalidad de personas residentes en ellas, que han mostrado aparentemente un comportamiento ante la muerte muy desigual, por excesivo, del observado entre los residentes habituales en viviendas familiares [2] Parece existir similitudes en los síntomas de los fallecidos en residencias con los de los registrados en él.

Distribución de 100 defunciones por COVID-19 según edad. España, a 22-4-2020

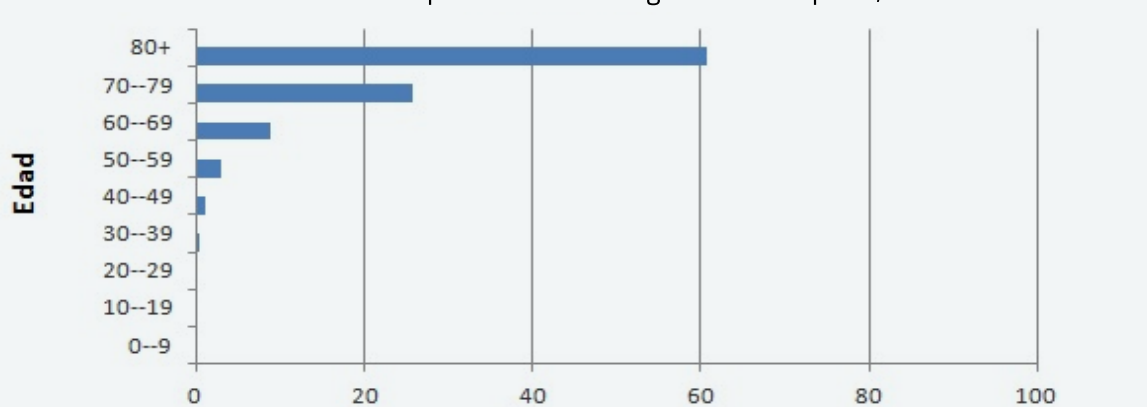


Figura 5.4. Elaborada a partir de: España. MINISTERIO DE SANIDAD, CENTRO DE COORDINACIÓN DE ALERTAS Y EMERGENCIAS SANITARIAS. Actualización nº 84. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 23.04.2020. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_84_COVID-19.pdf

2 / INE: Instituto Nacional de Estadística. Encuesta continua de hogares. [Internet]. Año 2019 Publicado: 02/04/2020. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176952&menu=resultados&idp=1254735572981#!tabs-1254736195199

3 / INE: Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de condiciones de vida. [Internet]. Año 2019 Publicado: 21/07/2020. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176807&menu=resultados&idp=1254735572981#!tabs-1254736195199

4 / EnR? Envejecimiento en red. COVID-19 y efecto en la esperanza de vida. [Internet]. Abril 2020. Disponible en: <http://envejecimientoenred.es/covid-19-y-perdida-de-esperanza-de-vida/>

Este evento ha destapado la escasa y dispersa información y el desconocimiento general sobre la vida en residencias, muy cercano a un descuido general, social, político y sanitario, que ha dañado innecesariamente la imagen y el buen hacer de la mayoría de estas instituciones y del personal que en ellas trabaja.

Información escasa o imprecisa, emergencia de salud pública y consecuencias funestas para las residencias, nos lleva a publicar la información relevante de dos olas de encuestas realizadas con el **objetivo de presentar una estimación de la población que vive en residencias de mayores en 2019 y 2020.**

Metodología. Para ello hacemos un ejercicio de estandarización: tomamos la estructura por edades de la población mayor (65+ años) viviendo en residencias en 2011, y calculamos para cada grupo de edad quinquenal su proporción respecto a la población total de personas en ese grupo de edad en España; obtenemos un patrón de "residencialidad" de 2011. Aplicamos ese patrón a la población de 2019; de este modo obtenemos una estimación de población mayor viviendo en residencias en 2019, suponiendo que se mantiene la tendencia a vivir en residencias de 2011. Hemos utilizado el umbral de 65 años por coherencia con otros cálculos sobre personas mayores (Nota 3, [Detalles del procedimiento](#) [3] Procedimiento de la estimación.).

En 2011, el Censo de población señalaba la cifra de 260.226 personas de 65 y más años que residían en estos alojamientos colectivos. En ese momento había 344.310 plazas residenciales en España [4] Contrasta esta situación con la de las estadísticas sanitarias, donde se conoce número de hospitales (Catálogo Nacional), estancias de pacientes, altas y tipo de diagnóstico; además, existe otra información obtenida a través de encuesta gracias a la operación regular por parte del INE y del Ministerio de Sanidad de la "Encuesta nacional de salud"). El nivel de ocupación medio lo establecíamos en el 76% (Figura 5.5).

Tabla 1.- Personas y plazas en residencias de mayores. España, 2011-2019			
	2011	2019	Incr. (%)
Personas 65+	260.226	322.180	24
Plazas	344.310	372.985	8
Ocupación %	76	86	
Fuente: INE: Censos de Población y Viviendas 2011.			
Pobl. residente en establec. Consulta Mayo, 2013.			
Envejecimiento en Red. Base de datos de residencias.			
Estimación 2019. Elaboración propia.			

Figura 5.5 Tabla - Personas y plazas en residencias de mayores. España, 2011-2019. Elaboración propia.

En 2019, nuestra estimación indicaba que vivían por término medio en residencias de mayores 322.180 personas de 65 y más años. Las plazas de residencias son 372.985, según nuestra Base de datos; el nivel de ocupación medio lo establecíamos en el 86%. (Si incluimos a personas de menos de 65 años que también viven en residencias, nuestra cifra alcanzaría las 333.920 personas; véase la [3] , párrafo 6°).

La población institucionalizada está fuertemente envejecida. Es su principal característica demográfica. Aunque el patrón de residencialidad aplicado es el de 2011, el sobre-envejecimiento de la población en general ocasiona que la distribución resultante en 2019 sea diferente a la de 2011 (Figura 5.6). El peso de los grupos de más edad es ahora mayor que en 2011; ha habido un desplazamiento del peso porcentual hacia los grupos de edad más avanzada (envejecimiento de los ya viejos). **La población de 80 y más años supone el 79% de toda la población que vive en residencias**, cuya edad media en conjunto ha pasado de 85 a 86 años entre esas dos fechas.

Distribución de las personas que viven en residencias de mayores, por grupos de edad. España, 2011-2019.

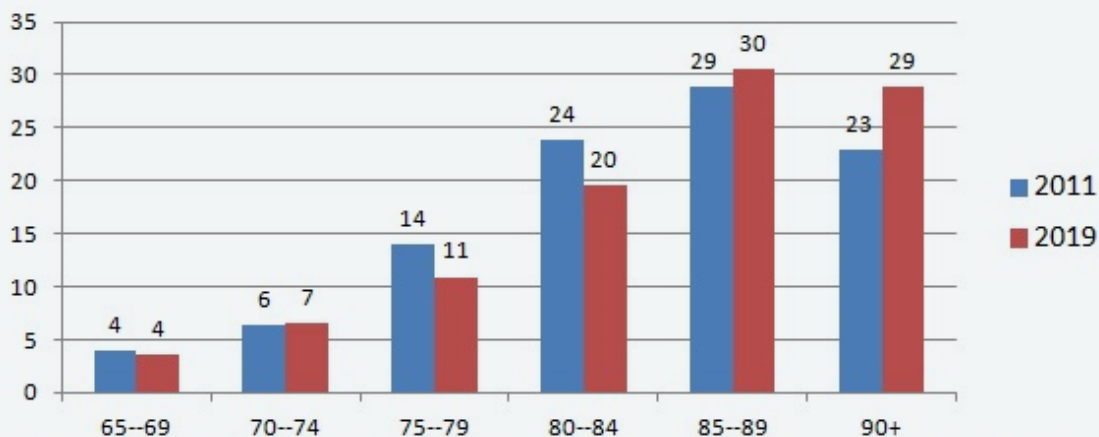


Figura 5.6. INE: Censos de población y Viviendas 2011. Población residente en establecimientos colectivos. Consulta mayo 2013. INE: Cifras de población, 2011 y 2019. Y elaboración propia. Disponible en <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

Si comparamos la estructura por edad de la población en residencias con la de la población general se observa **una estructura casi simétricamente inversa a la de la población mayor que vive en viviendas familiares (Figura 5.7)**. Esta estructura sobre-envejecida supone una mayor probabilidad de encontrar en residencias personas muy mayores; se supone una proximidad e interacción cara a cara entre ellas; probablemente sean más frágiles y con más limitaciones para las actividades de la vida diaria, con problemas de movilidad y otras discapacidades y patologías crónicas; a mayor edad, más problemas.

Población (%) que vive en residencias y población general, por edad. España, 2019

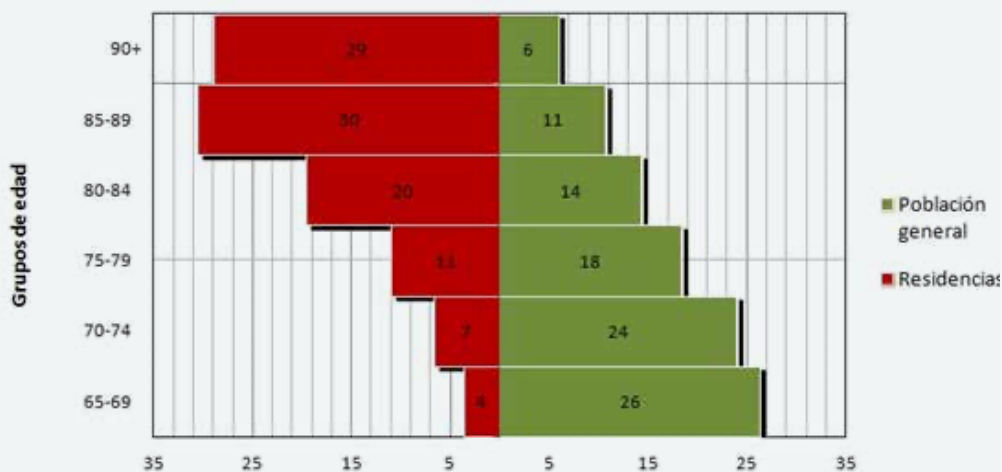


Figura 5.7. INE: Cifras de población 2019 (población general) Envejecimiento en Red, estimación en residencias 2019. Cada lado de la pirámide suma 100. Disponible en <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

Por tanto, alto nivel de ocupación, fuerte sobre-envejecimiento y alta probabilidad de deterioro físico (y cognitivo), significa que **la población que vive en residencias de personas mayores presenta un mayor riesgo ante emergencias de salud**, como la provocada por la pandemia de COVID-19, que tiene una estructura de muerte muy marcada por la edad (ver Figura 5.4). Una señal de aviso ante una posible nueva oleada de esta enfermedad, o una nueva epidemia, o emergencias de cualquier tipo.

Para el año 2020, se ha realizado una nueva estimación de la población que vive en residencias de personas mayores tras la primera ola de la pandemia de covid-19. Es el primer resultado de la encuesta habitual a residencias de Envejecimiento en Red y reiteramos el agradecimiento a los directores de residencias el alto nivel de respuesta, más meritorio por la presión a la que se han visto y se ven sometidos por la continuación de la pandemia y sus consecuencias en pérdida de vidas y otras implicaciones laborales, de gestión, de relaciones con las familias, y problemas de diversa naturaleza en los residentes.

La estimación explota nuestra base de datos de residencias, actualizada mediante revisión de repositorios de las comunidades autónomas (páginas web y otros) y una encuesta a las 5.567 residencias de España, realizada entre septiembre-diciembre de 2020. Se preguntó por nivel de ocupación con referencia a septiembre de 2020, al que respondieron 3.619 residencias, resultando un patrón de ocupación media del 81,4% (5). **La respuesta a la encuesta ha sido elevada: 68,6%.** Se asigna este patrón a las residencias que no respondieron, pero de las que conocemos las plazas totales (6). Este procedimiento de asignación de plazas ocupadas es una debilidad de la estimación.

En la fecha de referencia de nuestro cálculo había 384.251 plazas en residencias de personas mayores en España (Figura 5.8). Sumando las plazas declaradas como ocupadas más las plazas ocupadas asignadas en la estimación, **obtenemos una media de 312.894 residentes en septiembre de 2020.**

Tabla 1.- Estimación de las personas que viven en residencias de personas mayores España, 2019-2020

Año	Residencias	Plazas	Plazas ocupadas	Nivel ocupación (%)	Variación en ocupación
2019	5.417	372.985	333.920	89,5	
2020	5.567	384.251	312.894	81,4	-21.026

Fuente: Envejecimiento en Red. Base de datos de residencias.

Las estimaciones utilizan procedimientos diferentes.

Figura 5.8 Tabla – Estimación de las personas que viven en residencias de personas mayores. España, 2019 – 2020. Elaboración propia, fuentes ENVEJECIMIENTO EN RED disponible en <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

5 / Respondieron a la encuesta 3.818 residencias, el 68,6%, pero de éstas sólo 3.619 indicaron ocupación. Aunque la fecha de referencia señalada para ocupación era septiembre de 2020, muchas residencias han respondido más tarde (hasta diciembre), por lo que el volumen de ocupación declarado puede hacer referencia a alguno de los meses entre septiembre y diciembre. Esto es importante para interpretar la pérdida de residentes, como se dice más abajo, pues la pandemia de covid siguió ocasionando muertes durante todo ese período. En esta dirección, Últimos datos publicados referidos a 2019. Y los de 2020 están publicados en esta dirección.

6 / El resultado final de ocupación (declarada +asignada) apenas cambia si la asignación de plazas se realiza calculando el patrón de ocupación para cada tamaño de la residencia (<25, 25-49, 50-99 y 100 y más plazas) y se aplica a las residencias de cada grupo que no respondieron. Ver el post “Estimación de la ocupación en residencias de personas mayores, por comunidad autónoma, 2020.

Entre 2019 y 2020 ha habido aumento de plazas residenciales, pero ha descendido el nivel de ocupación que se sitúa en el 81,4%. Se han perdido 21.026 residentes, un 6,3%. La razón fundamental de este descenso es el elevado número de defunciones por la pandemia de covid en su primera ola, marzo-mayo de 2020, que continúa en menor escala en los meses siguientes. Otras razones de la menor ocupación residencial, difíciles de estimar, son las posibles salidas desde las residencias a sus domicilios familiares (si es que ha existido este supuesto), y quizá unas entradas de nuevos residentes más bajas que en años anteriores, que no han compensado la mortalidad no-covid habitual en residencias (7).

La primera ola de la pandemia (marzo-mayo de 2020) destapó un desconocimiento generalizado sobre la vida en las residencias y la escasa y dispersa información existente sobre esta población institucionalizada. Algo muy cercano a un descuido general, social, político y sanitario, que ha dañado innecesariamente la imagen y el buen hacer de la mayoría de estas instituciones y del personal que en ellas trabaja.

Con esta encuesta es posible realizar además un **recuento provisional de estos equipamientos, residencias para personas mayores, y su volumen de plazas según tamaño, por comunidades autónomas**, recién obtenidos de la base de datos de [Envejecimiento en Red \(información adicional\)](#), Departamento de Población del CSIC y que están disponibles en el habitual [Informe EnRed de estadísticas de residencias 2020](#).

Las Tablas 1 y 2 (Figura 5.9 y 5.10) recogen las principales cifras de residencias, plazas y tamaño medio, por comunidad autónoma.

- **El número de residencias en España es de 5.567**, según nuestra base de datos. **En las Tablas se eliminan las que no ofrecen datos de plazas, lo que hace un total de 5.556.**
- **Cataluña tiene la mayor cifra de residencias y plazas de España**, con un tamaño medio de 63 plazas por equipamiento.
- En **Madrid predominan las residencias grandes y muy grandes**, y tiene el tamaño medio más alto de España (Figura 5.11).
- Las residencias pequeñas, de menos de 25 plazas, son más frecuentes en País Vasco, Extremadura y Castilla-La Mancha.
- Ambas Castillas, Extremadura y Aragón tienen las ratios más elevadas de plazas por cada 100 habitantes de 65 y más años (no representado), es decir, la mayor oferta.

7 / Las defunciones “habituales” en residencias (58.014 en 2018, por ejemplo) no han alterado el incremento constante de residentes observado en los últimos años, es decir, ingresaban anualmente muchos más de los que fallecían; esta era la dinámica habitual. Las muertes no-covid en 2020 habrían podido aumentar la pérdida señalada, si no se hubiese compensado por nuevos ingresos, como era lo habitual. Al desconocer el balance salidas-entradas-mortalidad habitual no covid, no podemos adscribir la pérdida señalada (21.026 residentes) íntegramente al efecto de la pandemia.

En cualquier caso, los datos de fallecidos por covid en residencias ofrecidos recientemente por el INE y las comunidades autónomas son diferentes y merecen una explicación aparte. INE: enlace; datos enero-mayo 2020; CCAA: recogidos regularmente por RTVE, o diario El País, o por ejemplo, datos diarios comunidad de Madrid.

Datos de defunciones 2018: INE: Defunciones según la causa de muerte; microdatos. Se señalan las defunciones en residencias socio-sanitarias, que incluye residencias de personas mayores (la inmensa mayoría) y centros de discapacidad y otros.

	<i>Residencias según tamaño (% horizontal)</i>				<i>Total Residencias</i>
	<i><25</i>	<i>25-49</i>	<i>50-99</i>	<i>100+</i>	
España	22,0	27,3	28,1	22,6	5.556
Andalucía	17,8	35,1	24,9	22,2	667
Aragón	16,0	29,5	35,6	18,9	275
Asturias	33,3	25,5	21,6	19,5	231
Balears I.	8,8	28,1	28,1	35,1	57
Canarias	17,9	35,8	27,4	18,9	95
Cantabria	16,7	15,2	36,4	31,8	66
Castilla y León	16,9	34,0	28,7	20,4	686
Castilla-La Mancha	36,9	22,0	21,4	19,8	496
Cataluña	17,8	31,3	33,8	17,0	999
Com. Valenciana	5,9	22,2	36,1	35,8	324
Extremadura	37,3	28,6	22,6	11,5	287
Galicia	35,7	16,8	24,6	22,8	333
Madrid	10,5	19,7	27,9	41,9	477
Murcia	8,1	11,3	43,5	37,1	62
Navarra	7,8	36,4	36,4	19,5	77
País Vasco	42,1	20,7	20,7	16,5	387
Rioja (La)	6,3	18,8	31,3	43,8	32

Figura 5.9 Tabla – Residencias de personas mayores según comunidad autónoma y tamaño. España, 2020. Elaboración propia, fuentes ENVEJECIMIENTO EN RED disponible en <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

	<i>Plazas en residencias según tamaño (% horizontal)</i>				<i>Total plazas</i>	<i>Tamaño medio</i>
	<i><25</i>	<i>25-49</i>	<i>50-99</i>	<i>100+</i>		
España	5,3	14,4	29,1	51,3	384.251	69
Andalucía	4,6	20,0	27,0	48,5	43.585	65
Aragón	4,2	16,3	37,2	42,3	18.294	67
Asturias	9,9	14,0	25,8	50,3	14.564	63
Balears I.	1,1	11,5	24,8	62,5	4.998	88
Canarias	4,2	15,6	26,9	53,3	7.276	77
Cantabria	3,3	5,5	27,3	63,9	6.273	95
Castilla y León	4,3	19,1	30,1	46,5	46.900	68
Castilla-La Mancha	7,5	14,2	27,5	50,8	27.982	56
Cataluña	5,6	17,1	38,4	38,9	62.609	63
Com. Valenciana	1,2	9,7	30,4	58,7	27.718	86
Extremadura	13,6	21,5	30,1	34,8	14.539	51
Galicia	8,8	9,7	26,0	55,5	21.646	65
Madrid	1,8	6,6	18,9	72,7	51.908	109
Murcia	1,5	4,9	36,3	57,3	5.506	89
Navarra	1,7	18,1	33,2	47,0	6.103	79
País Vasco	11,5	14,1	27,2	47,2	20.645	53
Rioja (La)	1,1	7,2	23,1	68,6	3.216	101

Figura 5.10 Tabla – Plazas en residencias de personas mayores según comunidad autónoma y tamaño. España, 2020. Elaboración propia, fuentes ENVEJECIMIENTO EN RED disponible en <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

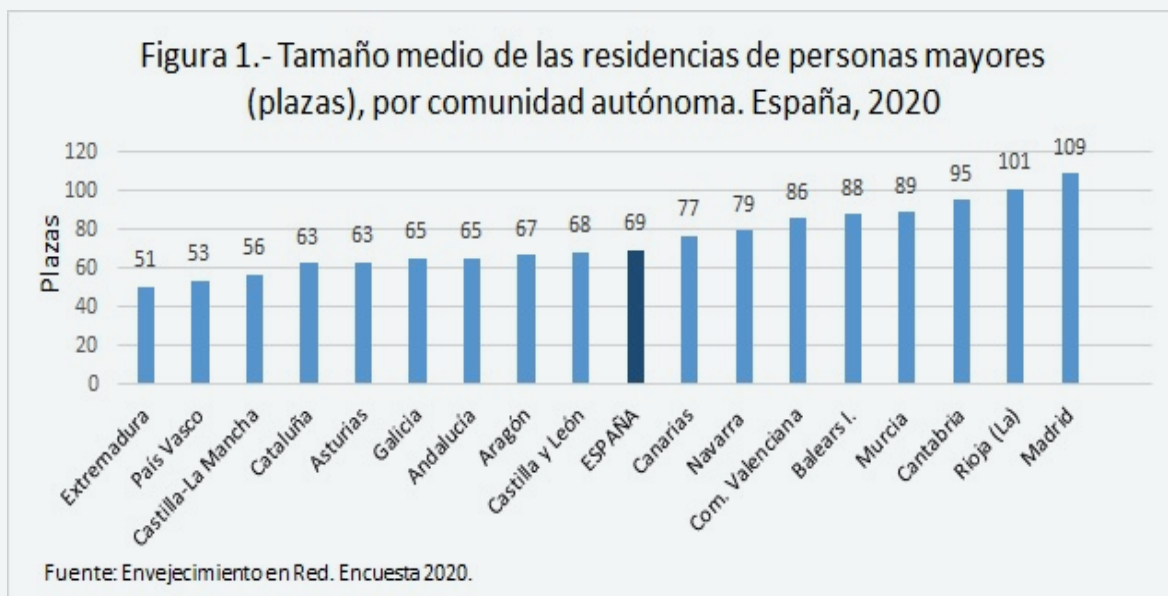


Figura 5.11 Tamaño medio de las residencias de personas mayores (plazas) por comunidad autónoma. España, 2020. Fuente ENVEJECIMIENTO EN RED disponible en <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

Respecto a la gestión de las residencias de personas mayores en España, teniendo en cuenta su titularidad pública o privada, como se ha señalado en España había 372.985 plazas en los 5.417 centros residenciales, con fecha de referencia abril de 2019. El 72,8% eran de titularidad privada (271.579), incluidas las privadas sin ánimo de lucro (49.832). El resto eran plazas residenciales de titularidad pública (101.406), que incluyen públicas locales, provinciales, autonómicas y estatales, clasificadas de esta forma según la administración pública responsable.

A esos datos, ya conocidos, añadimos ahora las cifras de plazas según quién lleve la gestión de la residencia. El 84,8% de todas las plazas residenciales en 2019 estaban gestionadas por empresas privadas, pequeñas o grandes empresas de servicios, asociadas o independientes de la propiedad/titularidad, prestando servicios a la administración pública tras concurso, o entidades y organizaciones sin ánimo de lucro.

Las residencias de titularidad pública no siempre están gestionadas por personal a cargo de las diferentes administraciones. Es de destacar que en 2019 el 44% de las plazas públicas estaban gestionadas por empresas privadas u otras entidades (44.596). Por tanto, los diferentes niveles de la administración pública sólo gestionaban directamente el 13,3% de las plazas. (Tanto en las residencias de titularidad privada como pública existe un tipo de gestión mixto, aunque su proporción es irrelevante; las plazas se han asignado a privadas o públicas según la titularidad del centro). En septiembre de 2020 había en España 384.251 plazas en los 5.567 centros residenciales (8). El 73,2% eran de titularidad privada (281.288 plazas), incluidas las privadas sin fin de lucro

8 / Fuente de la información: Envejecimiento en Red, Departamento de Población, CSIC. Se revisaron los repositorios de información de estos recursos sociales de cada comunidad autónoma (páginas web, buscadores, listas) y otras guías durante el primer semestre de 2020; se actualizó nuestra base de datos de residencias. Posteriormente, el 16 de septiembre de 2020, se envió una encuesta postal a las 5.567 residencias para personas mayores de España, con información pre-rellenada para que las residencias completaran o modificaran. Se sugirió en el formulario la fecha de referencia de septiembre de 2020 para la información solicitada. Respondieron el 68,6% entre septiembre y diciembre de 2020, momento de cierre para las estadísticas, aunque siguen llegando formularios en 2021 que modifican la base de datos. Se mantiene la fecha de referencia de septiembre, o septiembre-diciembre 2020 según la naturaleza de los datos manejados. En caso de no haber recibido respuesta a esta encuesta, se mantendrá la información obtenida en la última encuesta respondida en años previos. Los cálculos presentados se refieren a 5.556 centros, pues eliminamos 11 de los que no tenemos datos suficientes.

(71.122). El resto son plazas residenciales de titularidad pública (102.963), que incluyen públicas municipales, provinciales, autonómicas y estatales, clasificadas de esta forma según la administración pública responsable.

A esos datos añadimos ahora las cifras de plazas según quién lleve la gestión de la residencia. El 85,2% de todas las plazas residenciales están gestionadas por empresas privadas, pequeñas o grandes empresas de servicios, asociadas o independientes de la propiedad/titularidad, y entidades y organizaciones sin fin de lucro (Tercer Sector), en muchos casos prestando servicios a la administración pública tras concurso u otras formas de convenio (Esquema).

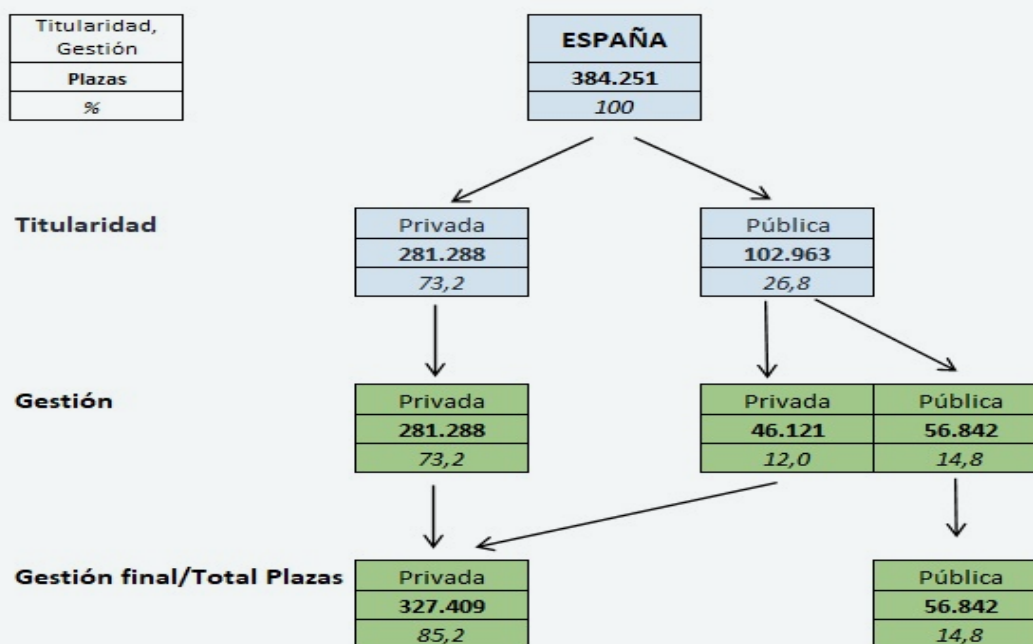


Figura 5.12 Titularidad y gestión de las plazas de residencias en España, 2020. Fuente ENVEJECIMIENTO EN RED disponible en <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

Las residencias de titularidad pública no siempre son gestionadas por personal a cargo de las diferentes administraciones. Es de destacar que **el 44,8% de las plazas de esas residencias públicas eran gestionadas por empresas privadas u otras entidades** (46.121). Por tanto, los diferentes niveles de la administración pública sólo gestionan directamente el 14,8% de las plazas totales (el 55% de todas las plazas de titularidad pública)(9). Los tipos de gestión de las residencias y los modos de concertación público-privada son muy variados y merecen estudios de detalle (por ejemplo, véase algunos de nuestros informes: [concertación](#); [costes](#); [financiación](#), etc.) (10). Y por supuesto, conviene conocer más a fondo los tipos de organización interna de la convivencia y la vida cotidiana de los residentes y estudiar nuevos modelos de cuidados de larga duración. Las residencias de personas mayores, como alojamientos alternativos a la vivienda familiar, o como centros de cuidados y atención a la dependencia, tienen futuro.

9 / Una residencia de titularidad privada sin fin de lucro (una Fundación) es gestionada por servicios públicos (municipales).

10 / Véase el trabajo de síntesis de Tortosa, M. A. La convivencia entre la colaboración pública y privada y la coordinación social y sanitaria. Jornada Debate. Coordinación sociosanitaria: una necesidad ineludible. Grupo editor Nuevo Lunes. 2009; 126-153.

¿Cuántas vacunas contra el coronavirus hay que reservar para residencias? Aunque faltan meses para que esté disponible una vacuna contra la Covid-19, la enfermedad provocada por un coronavirus (el SARS-CoV-2), presentamos una estimación provisional de las personas que viven o trabajan en residencias de personas mayores en España, que debería ser tenida en cuenta en una prioritaria operación de vacunación masiva.

Los motivos por los que presentamos este apartado son: a) el alto riesgo de contagio de la enfermedad y de fallecimiento de esas personas, cuestión que ya es de dominio general; b) un cierto desconocimiento sobre población residente en estos alojamientos colectivos, de la que no existen cifras oficiales [4] ; c) aproximarnos a un cálculo de empleados que trabajan en residencias; d) sugerir elementos para el debate cuando las vacunas, ahora en prueba, se declaren eficaces y dispensables: ¿se rechazará como elegibles a grandes dependientes, o personas demenciadas o terminales con corta esperanza de vida, etc.? ¿quién decide la población en riesgo y vacunable?

No es necesario insistir en el número de fallecimientos en residencias por Covid-19; se ha vertido mucha información en diferentes medios de comunicación durante los últimos meses. Las cifras exactas se conocerán con el tiempo tras la depuración por parte del INE de las defunciones declaradas en los certificados médicos y boletines de estadística, siguiendo normas internacionales. Una aproximación, divulgada por otra fuente, calcula en más de 19.500 los fallecidos por Covid-19 o síntomas compatibles con esa enfermedad hacia el 21 de junio de 2020 (11); supondría dos tercios de todos los fallecidos "oficiales" declarados por el Ministerio de Sanidad: 28.323, pero esa proporción precisa una explicación [5] La cifra de fallecidos "oficiales" procede de la Actualización nº 143. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 21.06.2020 Datos de 20-6-2020, Ministerio de Sanidad. En esta cifra total sólo se incluyen los que dieron positivo en los test del coronavirus. A muchos de los fallecidos en residencias no se les realizó el test y sólo se certifica síntomas compatibles con esa enfermedad. Por este motivo, la proporción de fallecidos en residencias sobre el total oficial es sólo una aproximación, pues el denominador de la relación es inconsistente, al no estar incluidos parte de esos fallecidos en residencia en el total "oficial".

Las plazas residenciales en estos alojamientos colectivos son 372.985, según nuestra Base de datos (fecha de referencia, abril de 2019). Estimamos que vivían en ellos 322.180 personas de 65 y más años; el nivel de ocupación medio lo establecemos en el 86%. Si incluimos a personas de menos de 65 años que también viven en residencias de personas mayores, nuestra cifra alcanzaría las 333.920 personas, y un 89,5% de ocupación. No existen datos oficiales de empleados que trabajen en residencias de personas mayores. Existen diferentes ratios de empleado/persona residente según el estado o la función desempeñada (grado de dependencia, atención directa, indirecta o auxiliares). Además, hay una amplia gama de umbrales máximos y mínimos según las comunidades autónomas (12). Para nuestra estimación hemos tomado un valor alto de la ratio: 0,41 empleados, que es una media general para los casos de personas dependientes [6] Personas dependientes dentro del SAAD, Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia. Véanse los criterios comunes en el Acuerdo del Consejo Territorial de Servicios Sociales y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (BOE 30-12-2017).. Dado el alto nivel de ocupación de las residencias, se propone una estimación del monto de vacunas necesarias por exceso, es decir, se aplica una ratio de empleados por plaza residencial y no por ocupación de las mismas. De acuerdo a esta premisa se alcanzaría la cifra de 152.900 empleados.

11 / RTVE. Coronavirus: Radiografía del coronavirus en residencias de ancianos: más de 19.600 muertos con COVID-19 o síntomas compatibles. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20200621/radiografia-del-coronavirus-residencias-ancianos-espana/2011609.shtml>.

12 / Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). Cuadro Resumen SEGG Normativa Residencias. Rev. 17 junio 2020. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.segg.es/media/descargas/Cuadro_resumen_SEGG_Normativa_Residencias_Rev.17junio2020.pdf

La Tabla 1 (Figura 5.13) recoge la estimación de personas que viven o trabajan en residencias susceptibles de ser vacunadas contra la enfermedad Covid-19. La estimación provisional de reserva de vacunas para residencias de personas mayores alcanzaría la cifra de 486.820 en España.

Tabla 1.- Estimación de vacunas necesarias para las residencias de personas mayores en España.

	<u>Volumen</u>
Plazas residencias (2019)	372.985
Residentes	
60+ años	333.920
65+ años	322.180
Empleados	
ratio por plaza	152.900
ratio por residente	139.900
Estimación vacunas	486.820

Fuente: [Envejecimiento en Red: Una estimación de la población que vive en residencias de mayores](#)
 SEGG: [Resumen Normativa de residencias](#)

Figura 5.13 Tabla - Estimación de vacunas necesarias para las residencias de personas mayores en España. Elaboración propia, fuente ENVEJECIMIENTO EN RED <http://envejecimiento.csic.es/index.html>

NOTAS

[1] Las competencias sobre el control y seguimiento de este servicio social y alternativa de alojamiento, corresponden a las comunidades autónomas.

[2] Parece existir similitudes en los síntomas de los fallecidos en residencias con los de los registrados en el [cómputo oficial del Ministerio de Sanidad](#), pero no se han extendido los test de coronavirus en residencias, con lo que muchos fallecidos en éstas no se contabilizan en el cómputo oficial.

[3] Procedimiento de la estimación.

El argumento de aplicar la proporción de personas en residencia respecto del total de la población de su grupo de edad puede ser discutible, pues trasladamos el patrón de 2011 al año 2019. Por supuesto existe otra forma de conseguir una estimación mediante encuesta ad hoc, más lenta y muy cara. Se conseguirá conocer una cifra más ajustada de residentes en el próximo Censo de población de 2021 (INE), cuyos datos estarán disponibles hacia 2022.

Este cómputo detallado por grupos quinquenales permite recoger mejor el proceso de envejecimiento dentro del colectivo y afinar la estimación. Obviamente, esta estimación es una aproximación, y **el patrón real de la población en residencias podría tener una estructura aún más envejecida que el utilizado en nuestra estimación**, y eso motivaría una cifra absoluta más alta que la calculada en esta estimación.

Origen de la estimación. Partimos de un dato censal que consideramos sólido. En 2011, El Censo de población señalaba la cifra de 260.226 personas de 65 y más años residiendo en estos alojamientos colectivos. La población total que vive en el subtipo “residencias de mayores” dentro de la categoría de alojamientos colectivos, era realmente de 270.286 personas, pues incluye unas diez mil personas de menos de 65 años que vivían en estas residencias. Para mantener la coherencia de señalar como personas mayores las que han superado los 65 años, *umbral de la vejez*, utilizamos para los cálculos de la estimación la población de 65 y más. Tomamos también el dato de plazas en residencias de nuestra Base de datos; en ese momento había 344.310 plazas en España. El nivel de ocupación medio lo establecíamos en el 76% (Véase Tabla 1).

Tomamos la cifra de residentes y de ocupación como un valor medio anual, es decir, como si plazas y población residente se hubiesen mantenido estables durante un largo período de tiempo. Se utiliza el criterio censal, porque la población en residencias suele ser de larga estancia, con vocación de permanencia, como lo son los habitantes contabilizados por la operación censal en las viviendas familiares. El criterio censal toma una fecha concreta de referencia (un día) y considera la cifra de población registrada (en viviendas o alojamientos colectivos) como la correspondiente al año censal de referencia.

Los pasos de la estimación se presentan en la Tabla 2. Se calcula la proporción de personas en residencia en 2011 respecto de la población total de España, para cada grupo de edad. Se aplica ese patrón de proporciones a la población de 2019 y obtenemos la estimación de población en residencias en 2019. Por ejemplo: en 2011 había 10.376 personas de 65-69 años en residencias; eso significa el 0,48% de las 2.147.716 personas de esa edad en España; aplicamos esa proporción a la población de 65-69 años de 2019: $2.418.892 * 0,48\% = 11.686$; y así sucesivamente; se obtiene la cifra de 322.180 personas de 65 y más años en residencias en 2019.

Observación. Si se hubiese tomado la población de 60 y más que vivía en residencias en 2011, **la cifra estimada de residentes en 2019 ascendería a 333.920 personas**; y el nivel de ocupación sería del 89%. El Censo de población de 2011, incluye una categoría de población de menos de 65 años en alojamientos colectivos/residencias de mayores, que la asimilamos al grupo 60-64 para este cálculo. Esta cifra no cambia los efectos señalados de sobre-envejecimiento en la comparación entre ambos años.

[4] Contrasta esta situación con la de las estadísticas sanitarias, donde se conoce número de hospitales (Catálogo Nacional), estancias de pacientes, altas y tipo de diagnóstico; además, existe otra información obtenida a través de encuesta gracias a la operación regular por parte del INE y del Ministerio de Sanidad de la “Encuesta nacional de salud”)

[5] La cifra de fallecidos “oficiales” procede de la Actualización nº 143. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 21.06.2020 Datos de 20-6-2020, Ministerio de Sanidad. En esta cifra total sólo se incluyen los que dieron positivo en los test del coronavirus. A muchos de los fallecidos en residencias no se les realizó el test y sólo se certifica síntomas compatibles con esa enfermedad. Por este motivo, la proporción de fallecidos en residencias sobre el total oficial es sólo una aproximación, pues el denominador de la relación es inconsistente, al no estar incluidos parte de esos fallecidos en residencia en el total “oficial”.

[6] Personas dependientes dentro del SAAD, Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia. Véanse los criterios comunes en el *Acuerdo del Consejo Territorial de Servicios Sociales y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (BOE 30-12-2017)*.

5.1.1. Visitas en residencias de ancianos durante la pandemia (13)

Autores: Carmen Pérez de Arenaza Escribano y Vicente Rodríguez Rodríguez

Las residencias están siendo espacios duramente castigados por el virus SARS-Cov-2, algo que lamentablemente ha quedado reflejado en el número de fallecimientos y contagios que se han producido desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad, así como en las dificultades de gestión de la situación interna y las relaciones externas con trabajadores y familiares. Según datos del IMSERSO (14) el número de fallecimientos por coronavirus, confirmados por la Secretaría de Estado de Derechos Sociales, asciende en España a 20.268 hasta el 23 de Junio, dentro de los cuales 10.364 fueron fallecimientos por Covid-19 confirmado. Otros datos no oficiales ofrecen cifras distintas, pero en todos los casos preocupantes por el número absoluto y por el exceso de muertes con respecto a la media en los últimos años.

Los efectos del virus han tenido impacto internacional, siendo en muchos casos las residencias un factor común en términos de mortalidad y prevalencia. En este sentido, merece la pena señalar, como ya hizo Comas-Herrera en el Congreso Internacional de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG), la importancia de contar con datos epidemiológicos de calidad y estandarizados que permitan la comparación entre países y dentro del propio país. Según el informe de la Secretaría de Estado, España tendría un rango de afectación en residencias de 47% - 50%, situándose por debajo de Canadá (80%) o Bélgica (61%) en cuanto al porcentaje de fallecimientos en residencias respecto del total de fallecidos, y en parámetros parecidos a Reino Unido (45%) o Francia (46%).

Siguiendo la línea de otros estudios basados en evidencias (15), el último informe internacional de la plataforma LTCcovid (16) subraya, a través de evidencias científicas, los efectos negativos que tienen las restricciones de visitas en las residencias y además recoge algunas de las medidas que se han tomado en diferentes países para llevar a cabo visitas seguras. Algunos ejemplos, que ahondan en las recomendaciones para la gestión de la pandemia emitidas por la OMS ya en marzo de 2020 (17) o por el propio LTCcovid en mayo de 2020 (18), son

13 / CONVOCATORIA: AYUDAS CSIC-COVID-19. PROYECTO: RESIDENCIAS Y COVID-19. El reto de la saludde los mayores durante la pandemia de coronavirus. SUBPROYECTO: Entornos de las personas mayores, protectores en situaciones de emergencia sanitaria (COVID-19). (ref. 202010E158).

CONVOCATORIA: Cuenta la Ciencia. Línea COVID-19. Fundación General CSIC. PROYECTO: Investigar sobre personas mayores en residencias en tiempos de COVID-19 (ref. FGCLC-2021-0012)

14 / Grupo de trabajo Covid y Residencias. Informe del Grupo de trabajo Covid y Residencias. Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030. 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ssi/imserso/docs/GTCOVID_19_RESIDENCIAS.pdf

15 / Stall, N. M., Johnstone, J., McGeer, A. J., Dhuper, M., Dunning, J., and Sinha, S. K. Finding the right balance: An evidence-informed guidance document to support the re-opening of Canadian nursing homes to family caregivers and visitors during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020; 21(10), 1365-1370. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.07.038>

16 / LTCcovid (disponible en: <https://ltccovid.org>) es una plataforma que pretende documentar el impacto de COVID-19 en las residencias de personas mayores, compartir información sobre las políticas y medidas para mitigar su impacto y analizar las implicaciones de las políticas a largo plazo sobre residencias.

17 / WHO. Infection Prevention and Control guidance for Long-Term Care Facilities in the context of COVID-19. Interim Guidance. [Internet 2020]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC_long_term_care-2021.1

18 / Comas-Herrera, A., Ashcroft, E.C., and Lorenz-Dant, K. International examples of measures to prevent and manage COVID-19 outbreaks in residential care and nursing home settings. [Internet 2020]. Disponible en: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/05/International-measures-to-prevent-and-manage-COVID19-infections-in-care-homes-2-May-1.pdf>

priorizar visitas al aire libre frente a visitas en lugares cerrados, el uso obligatorio de mascarillas y gel hidroalcohólico, sistemas electrónicos de registro y cita previa o la separación de espacios y la apertura de accesos directos que no atraviesen lugares comunes de las residencias (19). Muchos países han puesto en marcha iniciativas y recomendaciones para la gestión de la situación en residencias, incluyendo las visitas de familiares y sus impactos, como en Alemania (20), en Irlanda (21), en Países Bajos (22), o en Canadá (23).

En España las residencias se han visto sometidas a duras restricciones, especialmente en términos de visitas y actividades. La imposibilidad de recibir a familiares, así como otras actividades fundamentales para la vida cotidiana de los residentes (terapeutas, psicólogos, fisioterapeutas etc.) han supuesto una evidente pérdida de salud y bienestar. Resulta lógico pensar que ante una emergencia sanitaria imprevista se tomen decisiones rápidas para tratar de frenar los contagios, así como las muertes, pero después de casi un año es urgente poner en marcha medidas eficaces para paliar los efectos del aislamiento y la soledad de las personas mayores y sus familias.

Múltiples investigaciones (24) evidencian cómo las restricciones de las visitas en entornos residenciales tienen efectos negativos de largo alcance, tanto en residentes como en familiares y trabajadores. El último informe (25) de LTCcovid, elaborado por Low (2021) y colegas, se vertebró en torno a la cuestión de la prohibición de visitas en residencias y las posibilidades que hay para llevarlas a cabo de maneras seguras. El informe se basa en otras investigaciones internacionales para determinar distintos niveles de impacto negativo originados por las restricciones de visitas. En el caso de los residentes, apunta a una pérdida de capacidad cognitiva y/o resiliencia agravadas por el sentimiento de soledad y aislamiento. Además, se ha notado un incremento del uso de medicamentos psicotrópicos, algo que tiene fuertes implicaciones en la vida y las capacidades de los mayores.

19 / Levine, S., Bonner, A., Perry, A., Melady, D., and Unroe, K. T. COVID-19 in Older Adults: Transfers Between Nursing Homes and Hospitals. *Journal of Geriatric Emergency Medicine*. 2020; 5(1): 1-7. Disponible en: <https://gedcollaborative.com/article/jgem-volume-1-issue-5/> citado en Low, L., Hinsliff-Smith, K., Sinha, S. et al. Safe visiting at care homes during COVID-19: A review of international guidelines and emerging practices during the COVID-19 pandemic. LTCcovid, International Long-Term Care Policy Network. 2021. Disponible en: <https://ltccovid.org/2021/01/19/safe-visiting-at-care-homes-during-covid-19-a-review-of-international-guidelines-and-emerging-practices-during-the-covid-19-pandemic/>

20 / Lorenz-Dant, K. Germany and the COVID-19 long-term care situation. Report in LTCcovid, International Long-Term Care Policy Network. 2020. Disponible en: https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/05/Germany_LTC_COVID19-26-May-2020.pdf

21 / Pierce, M. The impact of COVID-19 on people who use and provide Long-Term Care in Ireland and mitigating measures. Report in LTCcovid, International Long-Term Care Policy Network. 2020. Disponible en: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/04/Update-Report-for-Ireland-on-LTC-and-Covid-19-14.04.2020-final.pdf>

22 / Verbeek, G., Rajamaki, B., Ijaz, S. et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 4(4).

DOI: 10.1002/14651858.CD011621.pub4

23 / Hsu A.T. and Lane N. Impact of COVID-19 on residents of Canada's long-term care homes – ongoing challenges and policy response. Report in LTCcovid.org, International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE. 2020. Disponible en: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/04/LTC-COVID19-situation-in-Canada-22-April-2020-1.pdf>

24 / Abbasi J. Social Isolation—the Other COVID-19 Threat in Nursing Homes. *JAMA*. 2020; 324(7):619–620. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768640>

25 / Low, L., Hinsliff-Smith, K., Sinha, S. et al. Safe visiting at care homes during COVID-19: A review of international guidelines and emerging practices during the COVID-19 pandemic. LTCcovid, International Long-Term Care Policy

Network. 2021. Disponible: <https://ltccovid.org/2021/01/19/safe-visiting-at-care-homes-during-covid-19-a-review-of-international-guidelines-and-emerging-practices-during-the-covid-19-pandemic/>

En cuanto a las familias, las restricciones suponen también sentimientos de soledad y aislamiento, de estrés por la falta de comunicación con el personal de las residencias y en general una pérdida de bienestar psicosocial y emocional por el temor y la tristeza de no poder ver a sus familiares. Y, por último, esta situación también tiene impactos negativos en el personal de las propias residencias pues para ellos implica un trabajo mayor en términos emocionales y materiales, y un sobre esfuerzo para mantener informadas a las familias, provocando menor satisfacción en el desempeño de su trabajo.

En definitiva, es necesario buscar y aplicar modelos de atención en residencias que permitan formas de socialización seguras y respetuosas, algo que en ningún caso empaña la realidad de que la población residente tiene mayor riesgo de contagio y mortalidad que otras. Tal y como refleja el informe de LTCovid, otros países pueden servir de ejemplo para la adopción de guías y recomendaciones que permitan las visitas controladas en centros residenciales. Para ello se hace necesario, que estén libres de Covid-19, que exista personal suficiente para cubrir las necesidades coyunturales del centro, que haya equipos de protección personal disponibles, que haya posibilidad de atención médica si fuera necesario y por último, que sea posible realizar test de forma regular.

Teniendo esto en cuenta, las recomendaciones que se recogen en el informe sobre las visitas en centros residenciales pueden orientar las actuaciones dirigidas a su reapertura. La primera de las recomendaciones es la de no prohibir la entrada de visitas como forma de prevenir el Covid-19. Además, se recomienda usar medidas de prevención basadas en las particularidades epidemiológicas de cada centro y que se tengan en cuenta las opiniones de los residentes, las familias y los trabajadores. Otra recomendación es considerar a las familias cuidadores esenciales permitiéndoles así el contacto frecuente si éste pudiera hacerse de una forma segura. Por otro lado, se insta a que las residencias cuenten con una financiación y un apoyo adicional por parte de las instituciones, para fomentar las visitas seguras. En último lugar el informe señala la necesidad de que las diferentes autoridades aseguren el derecho de los residentes a recibir visitas dentro de lo posible.

Todas estas recomendaciones y medidas están basadas en evidencias y en ejemplos de lugares donde ya se producen visitas en residencias. Esto obliga a reflexionar, primero, sobre la situación en la que se encuentran nuestras residencias y sus mayores, y luego a poner en práctica fórmulas útiles y eficaces que mitiguen los daños ya causados, procurando una mayor felicidad y calidad de vida en la población residente.

Desde la OMS y otros organismos nacionales e internacionales ya se ha puesto de relieve la importancia de generar planes de prevención y control del virus que no vulneren los derechos fundamentales de ninguna persona. En este sentido deberíamos preguntarnos, con los datos en la mano, si las medidas de aislamiento son la única opción real y eficaz.

5.2. Covid-19 y efectos en la salud mental

5.2.1. Soledad y salud mental en tiempos de COVID-19

Autor: Vicente Rodríguez Rodríguez (26)

Una de las tendencias que ha emergido durante la pandemia de COVID-19 es la soledad. Y no lo es porque haya nacido en este tiempo sino porque se ha manifestado con fuerza desde una situación previa entre un grupo de población muy afectado por la enfermedad, el de las personas mayores. Ha sido necesario que la sociedad haya tomado conciencia de la situación de soledad previa en la que muchas personas mayores vivían para valorar el significado de las medidas tomadas para afrontar la pandemia y las consecuencias personales y sociales que se han derivado de ella. El envejecimiento de la población era asumido socialmente en España, la soledad de las personas mayores no tanto.

Su situación de soledad y aislamiento era una realidad ya demostrada una gran cantidad de estudios de variado signo. Sin embargo, existe una cierta indefinición e inconsistencia en estos conceptos (27,28). Se encuentran diferencias entre la 'percepción subjetiva' de la soledad (29) y la comprobación objetiva del aislamiento social o con estar solo como actitud voluntaria (solitude, aloneness) (30). Otras veces se encadenan entre sí al considerar la soledad como un correlato del aislamiento social, otras, en cambio, se distinguen entre sí. En el caso de la soledad se diferencian una dimensión social y otra emocional, alimentadas por causas internas, de la persona, y externas, de la sociedad. En otras ocasiones se opone una soledad transitoria/secundaria a otra existencial, o una soledad involuntaria (negativa) por falta de decisión de la persona a otra voluntaria (positiva), autoimpuesta, elegida, construida.

Además, los estudios sobre soledad y aislamiento social constatan que no es fácil separar los factores que están condicionando su aparición y mantenimiento de los efectos derivados, porque no se establecen entre ellos relaciones causales, sino más bien se comportan como hechos articulados entre sí (31). La soledad tiene un notable componente personal, se trata de un fenómeno subjetivo, con varias dimensiones, pero es una experiencia universal, que tiende a ser negativa y aversiva.

26 / Proyecto: RESIDENCIAS Y COVID-19. El reto de la salud de los mayores durante la pandemia de coronavirus. Subproyecto: Entornos de las personas mayores, protectores en situaciones de emergencia sanitaria (COVID-19). Convocatoria: Medidas Urgentes Extraordinarias para hacer frente al Impacto Económico y Social de COVID-19 (AYUDAS CSIC-COVID-19, ref. 202010E158). Proyecto: Investigar sobre personas mayores en residencias en tiempos de COVID-19. Convocatoria: Cuenta la Ciencia. Línea COVID-19. Fundación General CSIC (ref. FGCCCLC-2021-0012).

27 / Victor, C., Scambler, S., Bond, J. The Social World Of Older People: Understanding Loneliness And Social Isolation In Later Life. McGraw-Hill Education (UK). 2008.

28 / Pinazo, S., Donio-Bellegarde, M. La soledad de las personas mayores. Conceptualización, valoración e intervención. Fundación Pílares. Col. Estudios. 2018; 28.

29 / Lorente, R. La soledad en la vejez: análisis y evaluación de un programa de intervención en personas mayores que viven solas. Doctoral dissertation, Universidad Miguel Hernández de Elche. 2017. Disponible en: <https://bit.ly/2WoHS6Z>

30 / Rokach, A. The Psychological Journey to and from Loneliness: Development, Causes, and Effects of Social and Emotional Isolation. Academic Press; 2019.

31 / Cohen-Mansfield, J., Hazan, H., Lerman, Y., Shalom, V. Correlates and predictors of loneliness in older-adults: a review of quantitative results informed by qualitative insights. Int. Psychogeriatr. 2016;28(4), 557-576. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1041610215001532>

El perfil de la población que está sola o que se siente sola suele estar definido por rasgos sociodemográficos como ser no casadas/viudas (30, 32), tener una mala posición económica (30) o un nivel educativo bajo. Eventos significados vinculados son, especialmente, la pérdida más o menos reciente de la pareja (33,34), pero también otros que han sucedido a lo largo del curso de vida (35). Sin embargo, el ser hombre/mujer no siempre aporta evidencias claras de estar afectados de forma diferente por la soledad, a pesar de que la mujer puede estar más expuesta a ella, pero tiende a acentuarse con la edad. La pérdida de relaciones (familiares y sociales) es uno de sus hechos condicionantes, medida por medio de la cantidad de las relaciones mantenidas (36) y su calidad. A menor número de relaciones es menor también la participación social en la comunidad (37) y la limitación en la práctica de actividades físicas (38), pero fomenta el desarrollo de actividades individuales y de interacción a través de la tecnología (36). Una sociedad individualista favorece la soledad (39), de la misma manera que lo hacen los 'miedos sociales' (36) como el rechazo, la explotación o la pérdida de identidad, o los estereotipos y el edadismo. Otros aspectos se aportan en la literatura ampliamente para demostrar su relación con la soledad. En el caso de la salud, especialmente. Las personas solas tienden a desarrollar afecciones y enfermedades físicas (cardiovasculares, inflamatorias diversos tipos de cáncer), pero también a tener limitaciones en el funcionamiento (40), todo lo que deriva en una mayor propensión a acceder a servicios sanitarios. Muy notables son los efectos de la soledad en síntomas y enfermedades mentales, como la depresión y el estrés, el deterioro cognitivo y la demencia (41,30,32). Por otro lado, el uso de internet puede influir en la reducción de la soledad, y de las relaciones sociales que se recuperan, aunque las evidencias no son concluyentes porque no se identifica un carácter causal, sino mediado, en esta relación (42).

32 / Tomás, J. M., Pinazo Hernandis, S., Oliver, A., Donio Bellegarde, M., Tomás Aguirre, F. Loneliness and social support: Differential predictive power on depression and satisfaction in senior citizens. *J. Community Psychol.* 2019;47(5), 1225-1234. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcop.22184>

33 / Dahlberg, L., Andersson, L., McKee, K.J. and Lennartsson, C. Predictors of loneliness among older women and men in Sweden: A national longitudinal study. *Aging & Mental Health.* 2015; 19:5, 409-417. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.944091>

34 / Carr, D. C., Kail, B. L., Matz-Costa, C., Shavit, Y. Z. Does becoming a volunteer attenuate loneliness among recently widowed older adults? *J. Gerontol B-Psychol.* 2018;73(3), 501-510. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx092>

35 / Ejlskov, L., Bøggild, H., Kuh, D., Stafford, M. Social relationship adversities throughout the lifecourse and risk of loneliness in later life. *Ageing & Society.* 2019;40,1718-1734. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0144686X19000345>

36 / Goll, J.C., Charlesworth, G., Scior, K., Stott, J. Barriers to Social Participation among Lonely Older Adults: The Influence of Social Fears and Identity. *PLoS ONE.* 2015; 10(2): e0116664. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116664>

37 / Niedzwiedz, C.L., Richardson, E.A., Tunstall, H., Shortt, N.K., Mitchell R.J., Pearce, J.R. The relationship between wealth and loneliness among older people across Europe: is social participation protective? *Preventive Medicine.* 2016; 91, 24-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.07.016>

38 / Leigh-Hunt, N., Bagguley, D., Bash, K., Turner, V., Turnbull, S., Valtorta, N., Caan, W. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health.* 2017;152, 157-171. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>

39 / Agren, A., Cedersund, E. Reducing loneliness among older people—who is responsible? *Ageing & Society.* 2018;1-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0144686X18001162>

40 / Ong, A. D., Uchino, B. N., Wethington, E. Loneliness and health in older adults: A mini-review and synthesis. *Gerontology.* 2016;62(4), 443-449. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000441651>

41 / Robertson, G. Understanding the psychological drivers of loneliness: the first step towards developing more effective psychosocial interventions. *Quality in Ageing and Older Adults.* 2019;20(3), 143-154. Disponible en: <https://doi.org/10.1108/QAOA-03-2019-0008>

42 / Beneito-Montagut, R., Cassián-Yde, N., Begueria, A. What do we know about the relationship between internet-mediated interaction and social isolation and loneliness in later life? *Quality in Ageing and Older Adults.* 2018;19 (1), 14-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1108/QAOA-03-2017-0008>

COVID-19 ha sacado a la luz éstas y otras dimensiones. En un ejercicio de síntesis de la abundante información generada en los meses de pandemia, se han revisado de forma no sistemática las referencias bibliográficas que se han considerado más centradas en el análisis de la soledad y sus factores y consecuencias, incluyendo las que se refieren a residencias de personas mayores, para construir una nube de palabras que devuelve una realidad intuida (Figura 5.14).

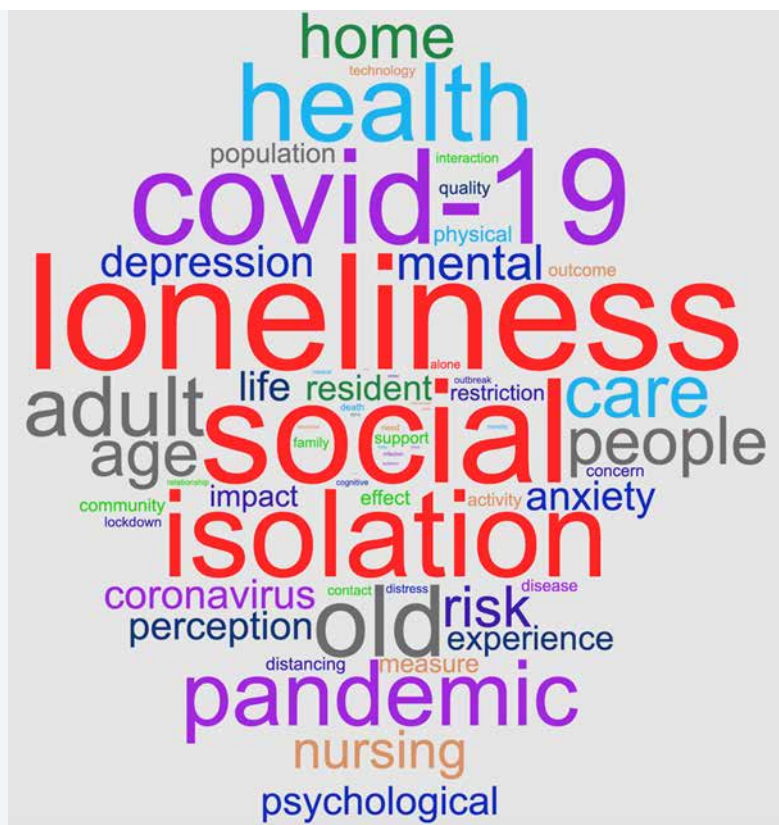


Figura 5.14 Nube de palabras. Elaboración propia

No es una novedad, como se mencionó anteriormente, que la soledad (loneliness) y el aislamiento social (social isolation), como situación devenida, caminen de la mano en los estudios sociales. La novedad, lógicamente, surge cuando la pandemia (en sus términos más habituales, como COVID, coronavirus, pandemic) se manifiesta, de forma abrupta y a escala planetaria, para hacer mucho más visible la situación de las personas mayores que viven o se sienten solas. En efecto, son éstas (older people/people, adults aged) quienes se ven afectadas definitivamente por esta 'epidemia de la soledad' (43), 'pandemia de la soledad' (44) o 'pandemia del aislamiento social' (45).

La pandemia actual aporta una certeza, ya conocida en otras situaciones similares: tiene efectos en múltiples esferas de la vida de las personas (Figura 5.15) como lo demuestran las relaciones que se establecen en los conceptos que aparecen referidos conjuntamente en las publicaciones analizadas.

43 / Berg-Weger, M., Morley, J. E. Loneliness and social isolation in older adults during the Covid-19 pandemic: Implications for gerontological social work. *J Nutr Health Aging*. 2020;24, 456-458. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1366-8>

44 / Palgi, Y., Shrira, A., Ring, L., et al. The loneliness pandemic: Loneliness and other concomitants of depression, anxiety and their comorbidity during the COVID-19 outbreak. *J Affect Disord*. 2020; 275:109-111. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.036,

45 / Holt-Lunstad J. A pandemic of social isolation? *World Psychiatry*. 2021; 20(1):55-56. DOI: 10.1002/wps.20839.



Figura 5.15 Efectos de la pandemia en esferas de la vida de las personas. Elaboración propia

Se muestra un vínculo notable entre la soledad y la pandemia de COVID-19, bien que relacionado con otros aspectos. COVID-19 actúa como un escenario de referencia en el que se escenifican múltiples relaciones como consecuencia del miedo a ser infectado (46) y en las que intervienen diversos factores de carácter demográfico y perceptuales. Al mismo tiempo tiende a hacer más intensa la soledad en aquellas personas, sobre todo mayores, que ya estaban solas o que tenían más propensión a estarlo (47, 48), aunque otros estudios no documentan un aumento a lo largo de la pandemia (49). Y este escenario es particularmente identificable en el caso de personas mayores de edad como uno de los grupos más vulnerables ante los efectos conjuntos de la soledad y COVID-19 (43, 50, 51).

46 / Losada-Baltar, A., Jiménez-Gonzalo, L., Gallego-Alberto, L., Pedroso-Chaparro, M. D. S., Fernandes-Pires, J., Márquez-González, M. "We're staying at home". Association of self-perceptions of aging, personal and family resources and loneliness with psychological distress during the lock-down period of COVID-19. *J. Gerontol B-Psychol.* 2020; gbaa048. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa048>

47 / Cudjoe, T., Kotwal, A. A. Social Distancing Amid a Crisis in Social Isolation and Loneliness. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2020; 68(6): E27–E29. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgs.16527>

48 / Stallard, M.L.; Stallard, K.P. Why relational connection is so important during the coronavirus pandemic. *SmartBrief on Leadership.* 2020. Disponible en: <https://bit.ly/3aim96G>

49 / Luchetti, M., Lee, J. H., Aschwanden, D., Sesker, A., Strickhouser, J. E., Terracciano, A., Sutin, A. R. The Trajectory of Loneliness in Response to COVID-19. *American Psychologist.* 2020; 75(7):897-908. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/amp0000690>

50 / Patel, S. S., Clark-Ginsberg, A. Incorporating issues of elderly loneliness into the Coronavirus Disease–2019 public health response. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness.* 2020; 14(3): e13-e14. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.145>.

51 / Sanders, R. ESSS Outline: Covid-19, social isolation and loneliness. *Institute for Research and Innovation in Social Services.* 2020;18. Disponible en: <https://doi.org/10.31583/esss.20200422>

La soledad se relaciona estrechamente con el aislamiento, especialmente durante la pandemia, con todos sus efectos y consecuencias, mucho más en los primeros momentos (52), a través de las medidas de confinamiento y la distancia social puestas en funcionamiento. El riesgo de percibir soledad y otros trastornos psicológicos en las personas mayores aumenta especialmente si han podido ser afectados directamente por la enfermedad. Aunque no hay muchas evidencias, parece existir una vinculación entre los procesos biológicos relacionados con el virus y los comportamientos psicológicos y esta relación parece exacerbarse cuando la población está aislada socialmente o vive en soledad. Todo ello podría tener una repercusión notable en la atención sanitaria (53).

También se muestra una relación muy estrecha entre la soledad y la salud en general y específicamente algunas situaciones que aumentan con la edad como el incremento en el riesgo de hipertensión, la acentuación de enfermedades cardiovasculares, la obesidad, etc. o la fragilidad (54, 55) u otras situaciones de comorbilidad (45) que pueden derivar en un mayor riesgo de mortalidad entre las personas mayores. Banerjee et al. (2020) (56) considera que existe una influencia diferencial en la mortalidad como consecuencia de la soledad y el aislamiento en la salud entre las personas solas, afectadas por coronavirus, hasta un 28%, en relación con las que no viven solas. De esta manera no es muy arriesgado indicar que COVID-19 es una "crisis de salud mundial masiva" (57) que afecta al amplio mundo de los cuidados de las personas (care) y a la esfera económica y social, pero sobre todo tiene consecuencias psicológicas (58). Estas se magnifican cuando existen condiciones previas en las que la soledad es una condición detentada por un grupo de población considerable.

En la literatura abundan referencias sobre múltiples síntomas de carácter mental o psicológico asociados a la soledad y el aislamiento social durante la pandemia, como estrés, irritabilidad, insomnio, ansiedad, desórdenes del estado de ánimo, síntomas depresivos, miedo, ansiedad, frustración, aburrimiento, suicidio, abuso de sustancias, entre los más destacados (59,51,60). Por ejemplo, la ansiedad se vincula con una gran variedad de factores personales, sociales, económicos, de miedo ante COVID-19 o de falta de condiciones para la gestión de la información para superar la pandemia, con la falta o la disminución drástica de los contactos personales

52 / Kotwal, A. A., Holt Lunstad, J., Newmark, R. L. et al. Social Isolation and Loneliness Among San Francisco Bay Area Older Adults During the COVID 19 Shelter in Place Orders. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021; 69(1): 20-29. DOI: 10.1111/jgs.16865.

53 / Stephenson J. In Time of Social Distancing, Report's Call for Health Care System to Address Isolation and Loneliness Among Seniors Resonates. *JAMA Health Forum*. 2020. DOI:10.1001/jamahealthforum.2020.0342.

54 / O'Sullivan, R., Lawlor, B., Burns, A., and Leavey, G. Will the pandemic reframe loneliness and social isolation? *The Lancet Healthy Longevity*. 2021. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30066-0](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30066-0)

55 / van Orden, K. A., Bower, E., Lutz, J. et al. Strategies to promote social connections among older adults during "social distancing" restrictions. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.004>

56 / Banerjee, S., Burkholder, G., Sana, B., Szirony, M. Social Isolation as a predictor for mortality: Implications for COVID-19 prognosis. *MedRxiv*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066548>

57 / Van Bavel, J. J., Baicker, K., Boggio, P. S. et al. Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response. *Nature Human Behaviour*. 2020; 4(5): 460-471. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0884-z>

58 / Cerami, C., Santi, G. C., Galandra, C. et al. Covid-19 Outbreak In Italy: Are We Ready for the Psychosocial and the Economic Crisis? Baseline Findings From the PsyCovid Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11, 556. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00556>

59 / Holmes, E. A., O'Connor, R. C., Perry, V. H. et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(6): 547-560. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1)

60 / Stankovska, G., Memedi, I., Dimitrovski, D. Coronavirus COVID-19 disease, mental health and psychosocial support. *Society Register*. 2020, 4(2), 33-48. DOI: 10.14746/sr.2020.4.2.03

en situación de aislamiento social, que contrasta con aquellos casos en los que la población mayor de edad tiene condiciones de apoyo social suficiente. Sin embargo, no siempre la edad se asocia directamente con la ansiedad, pero sí lo hace a través de la auto-percepción negativa del propio envejecimiento (46, 61). Y este comportamiento está ampliamente generalizado en los países afectados por la pandemia, como se demuestra en estudios comparados. En la misma línea, la depresión, e incluso el posible suicidio, se asocia con la soledad previa y/o derivada de la falta de relaciones o de apoyo social, como comportamiento de las personas, y no tanto relacionada con sus déficits de salud u otros procesos biológicos. También puede asociarse con una percepción negativa de la vida y del envejecimiento en sí, con la incapacidad personal de adaptarse a situaciones estresantes o con la inadaptación a mantener vínculos con los familiares y amigos, todo ello exacerbado por la pandemia (46). El miedo a contraer la enfermedad y el estigma social derivado acentúan los desequilibrios y trastornos emocionales. Para afrontar los efectos sobre la salud mental de las personas mayores son necesarias medidas para mejorar el diagnóstico, desde una perspectiva multidisciplinar, la intervención en diversos planos y las medidas de salud pública (59).

Durante la pandemia parece haberse confirmado otra tendencia cierta: el lugar donde se reside influye en acentuar o mitigar la soledad y los trastornos emocionales. Las personas mayores que viven en sus propios domicilios, la tendencia habitual en España en más del 90% de los casos, han tendido a perder sus redes de apoyo habitual, los servicios específicos atendidos en el domicilio, la asistencia a centros de día, las actividades físicas o de voluntariado que desarrollaban o incluso los cuidadores/as que les atendían (62). La 'normalidad' creada durante la cuarentena los suspendió (43), quedando entre los mayores la sensación de desamparo, que se acentúa ante los posibles rebrotes en determinadas áreas. La situación no se mostró más favorable en las residencias de personas mayores, en las que los habituales espacios de relación y prácticas de socialización fueron suspendidos y muchas personas mayores fueron confinadas en sus propias habitaciones. La eliminación del contacto físico, en el que se basa el sistema de relación en las residencias, contribuyó notablemente a la acentuación de las consecuencias sobre la salud, física y mental, de las personas mayores residentes.

Sin embargo, de la pandemia han surgido algunas incertidumbres que, por la urgencia de su aparición y gravedad de sus efectos, no han podido ser evaluadas aún, como mecanismos para la mejora de los desequilibrios emocionales de las personas mayores, de su soledad y, en definitiva, de su calidad de vida. Mientras existen múltiples evidencias de los efectos de la pandemia en la soledad y en la salud emocional de las personas mayores, no hay muchos estudios sobre intervenciones (51) y los que hay no muestran evidencias suficientes de la utilidad de las mismas por las dificultades de llevarlas a la práctica (54). Una de las razones para ello es que no ha habido tiempo para realizar diagnósticos sobre la salud mental de las personas mayores para permitir la intervención inmediata o las acciones a medio plazo basadas en evidencias, para identificar acciones específicas de afrontamiento de los trastornos emocionales (ejercicios físicos, espacios de socialización en busca de restablecimiento de relaciones, o exploración de las capacidades de resiliencia de las personas). Algunas acciones son habitualmente recomendadas para modificar comportamientos y hábitos a escala individual, como el restablecimiento de rutinas, identificación de tareas y actividades saludables que puedan conseguirse en el día a día, o ejercicios que puedan reforzar el sentido de competencia personal para afrontar el aislamiento social, o

61 / Losada-Baltar, A.(b), Márquez-González, M., Jiménez-Gonzalo, L., Pedroso-Chaparro, M., Gallego-Alberto, L., Fernandes-Pires, J. Diferencias en función de la edad y la autopercepción del envejecimiento en ansiedad, tristeza, soledad y sintomatología comórbida ansioso-depresiva durante el confinamiento por la COVID-19. *Revista Española de Geriátrica y Gerontología*. 2020; 55(5): 272-278. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.05.005>

62 / Campbell, A. D. Practical implications of physical distancing, social isolation, and reduced physicality for older adults in response to COVID-19. *Journal of Gerontological Social Work*. 2020; 63(6-7): 668-670. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01634372.2020.1772933>

la gestión de las emociones personales e incluso los síntomas psiquiátricos cuando aparecen (63, 59, 64,60). En definitiva, se trata de promover comportamientos positivos y prosociales que refuercen la salud mental (59). Otra incertidumbre viene condicionada por dos fuerzas contrapuestas, la valoración que puede tener en el futuro inmediato el uso de las tecnologías de la información y la comunicación para mejorar las condiciones de soledad y los trastornos emocionales asociados, y la previsible brecha digital entre las personas mayores. Mientras cada día es más frecuente la disponibilidad de herramientas físicas y de aplicaciones para el uso de personas mayores, y esto se ha evidenciado durante la pandemia (52) con asistentes virtuales (65) o con intervenciones virtuales (66), no es tan evidente que su generalización pueda conseguirse en un plazo suficientemente corto como para que sus efectos beneficiosos sean evaluables de forma positiva. Este hecho es especialmente importante para superar las limitaciones en el mantenimiento de los contactos internos y externos en las residencias de personas mayores (67). Sin embargo, varios esfuerzos científicos y políticos están en marcha para valorar el papel de la tecnología en la superación de las dificultades surgidas en la pandemia en relación con el mantenimiento de las relaciones sociales futuras (68).

El campo ya está sembrado para que estas dos incertidumbres se aclaren en el futuro. Los gobiernos nacionales han apostado por la vía de intervención a través de lo digital, con el apoyo de las compañías productoras de información, que se han posicionado favorablemente para eliminar la brecha digital en que pueden estar instaladas muchas personas mayores (69). En este sentido, la medida estrella está siendo la distribución de tabletas u ordenadores de uso amigable (70). En España, y hasta el final del estado de alarma, regiones como el País Vasco, Madrid, Galicia, Aragón o Castilla la Mancha provisionaron a las residencias de mayores de aparatos electrónicos y líneas de internet seguras para aliviar la falta de apoyo familiar y social. En otros casos fueron los servicios sociosanitarios regionales y municipales los que realizaron contactos para el apoyo social con los mayores atendidos antes de la pandemia en centros de mayores y que se habían quedado aislados. La Comunidad Valenciana, Extremadura o Aragón aportan ejemplos de estas iniciativas. En otros casos, se han tomado medidas que pretenden solventar necesidades básicas, como comidas, atención domiciliaria, entrega de fármacos, etc. a personas mayores que estaban atendidas, antes de la pandemia y ahora en situación de precariedad. Comunidad de Madrid, País Vasco, Andalucía, Galicia, etc. aportan ejemplos de este tipo de iniciativas. En buena

63 / Diamond, R., Wilan, J. Coronavirus disease 2019: achieving good mental health during social isolation. *The British Journal of Psychiatry*. 2020; 217(2): 408-409. DOI:10.1192/bjp-2020.91

64 / Hwang, T. J., Rabheru, K., Peisah, C., Reichman, W., Ikeda, M. Loneliness and social isolation during the COVID-19 pandemic. *International Psychogeriatrics*. 2020; 32(10): 1217-1220. DOI:10.1017/S1041610220000988).

65 / Sheerman, L., Marston, H. R., Musselwhite, C., Morgan, D. COVID-19 and the secret virtual assistants: the social weapons for a state of emergency. *Emerald Open Research*. 2020; 2(19): 19. Disponible en: <https://doi.org/10.35241/emeraldopenres.13571.1>

66 / Gorenko, J. A., Moran, C., Flynn, M., Dobson, K., Konnert, C. Social Isolation and Psychological Distress Among Older Adults Related to COVID-19: A Narrative Review of Remotely-Delivered Interventions and Recommendations. *Journal of Applied Gerontology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0733464820958550>

67 / van Dyck, L. I., Wilkins, K. M., Ouellet, J., Ouellet, G. M., Conroy, M. L. Combating heightened social isolation of nursing home elders: the telephone outreach in the COVID-19 outbreak program. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020; 28(9): 989-992. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.026>

68 / Marston, H. R., Ivan, L., Fernández-Ardèvol, M. et al. COVID-19: Technology, Social Connections, Loneliness, and Leisure Activities: An International Study Protocol. *Frontiers in Sociology*. 2020; 5, 89. V Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fsoc.2020.574811>

69 / Yip, P. S., Chau, P. H. Physical Distancing and Emotional Closeness Amidst COVID-19. *Crisis*. 2020; 41(3):153-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000710>

70 / Barari, S., Caria, S., Davola, A. et al. Evaluating COVID-19 public health messaging in Italy: Self-reported compliance and growing mental health concerns. *medRxiv*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20042820>

medida, estas actuaciones están coordinadas entre gobiernos regionales, municipales y organizaciones civiles, que canalizan fondos económicos desde los primeros a las últimas. Los objetivos fundamentales son evitar las situaciones de aislamiento y soledad y conseguir detectar situaciones de vulnerabilidad, compartidos con otros grupos de población como población sin hogar, migrantes, personas dependientes de cualquier edad.

La sociedad civil, por su parte, ha puesto en marcha también múltiples medidas de apoyo social a las personas mayores en soledad, bien a través de organizaciones de voluntariado, ya estructuradas para tal fin antes de la pandemia, bien por medio de grupos auto-organizados para atender a tareas específicas de apoyo a las personas mayores. Entre las primeras, algunas ya tenían una trayectoria asentada en el afrontamiento de la soledad de la población mayor a través del voluntariado social y de acciones de apoyo y sensibilización, que se ha acentuado durante la pandemia. Es el caso, como ejemplos, de Amics de la Gent Gran en Cataluña (71) o de Grandes Amigos (72), en Madrid dedicadas a la atención de personas mayores afectadas por COVID-19, ya vivan en sus domicilios o en residencias. La soledad, el aislamiento y la salud son sus áreas principales de atención. Entre las segundas, han surgido iniciativas durante la pandemia, aunque con fines más modestos, pero igualmente esenciales para muchas poblaciones vulnerables, esencialmente la población mayor. Un ejemplo significativo es la iniciativa Frena la Curva (73), extendida, además de en España, en varios países latinoamericanos, que tuvo su máxima expansión durante el confinamiento.

En conclusión, las personas mayores que podían vivir en soledad o con un cierto aislamiento social han visto acentuada esa situación durante la pandemia, lo que, previsiblemente, ha magnificado aún más posibles problemas de salud mental y de deterioro emocional. Al terminar el estado de alarma en España las condiciones de vida se han relajado y es posible que se hayan recuperado múltiples relaciones. Sin embargo, el recrudecimiento de la pandemia en puede hacer a los grupos vulnerables, especialmente las personas mayores, caer en condiciones semejantes al aislamiento social, limitado, pero con posible efectos mentales y emocionales de los primeros meses de la pandemia, acentuados por la 'fatiga pandémica' que se consolida a medida que lo hace el contagio por el virus. La relajación de la protección individual y social puede hacer pensar a estas personas, de nuevo, en el miedo de verse parcialmente confinados y incluso contagiados, en condiciones más propicias para ello que otros grupos de edad.

71 / Amics de la Gent Gran en Cataluña. La nostra acció contra la COVID-19. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://amigos-delosmayores.org/ca>

72 / Grandes amigos. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://grandesamigos.org>

73 / Frena la Curva. Plataforma ciudadana. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://frenalacurva.net>

5.2.2. COVID-19 y efectos en la salud mental y suicidio

Autores: Antonio Abellán

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (74) advierte que la enfermedad por coronavirus, COVID-19, está provocando un grado considerable de miedo, inquietud y preocupación en la población en general, pero sobre todo entre las personas mayores, y otras con patologías crónicas, dado que están siendo castigadas especialmente por la enfermedad. Esta situación puede tener impacto en su salud mental en forma de estrés y ansiedad, acentuados por el distanciamiento social y el confinamiento obligados, pues se ven afectadas actividades, rutinas o modos de vida habituales. Precisamente el pasado Día Mundial de la Salud Mental, 10 de octubre de 2019, se centró en la prevención del suicidio (75).

España está sufriendo gravemente las consecuencias del brote de esta enfermedad en los primeros meses de 2020. Por tanto, la población en general y sobre todo la de edad pueden estar en riesgo de sufrir también impactos en su salud mental, como advierte la OMS. Sin embargo, si nos centramos en el último de los efectos citados, se puede decir que España tiene una de las tasas de suicidio y autolesiones más baja de Europa (Figura 5.16).

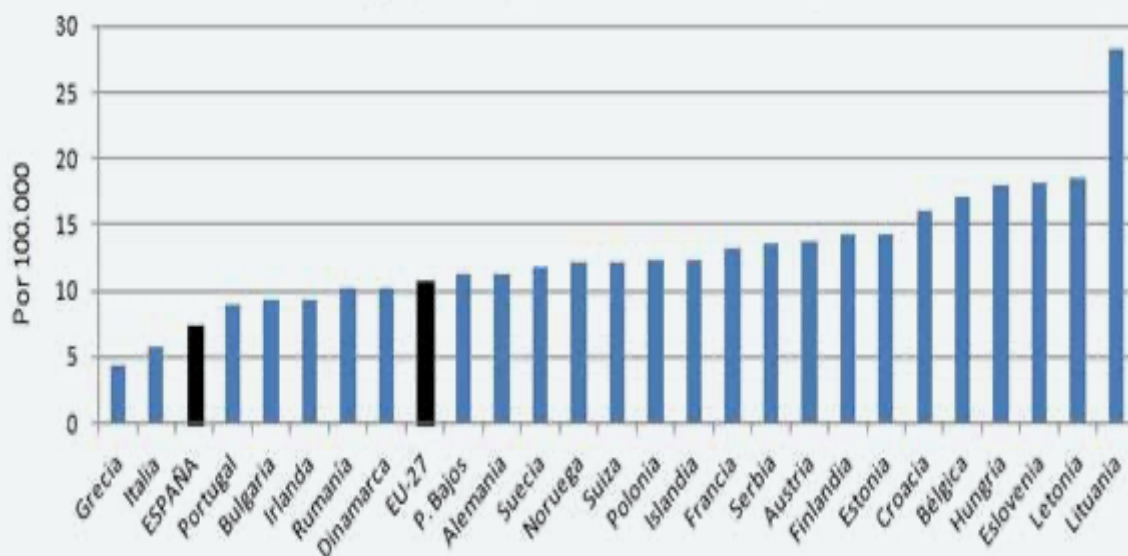


Figura 5.16 Tasas estandarizadas de muerte por suicidio y autolesión. Europa, 2016. Elaboración propia

A pesar de la baja incidencia, el patrón de suicidio por edad y sexo avisa del riesgo que podrían correr determinados grupos de población (Figura 5.17); los hombres tienen tasas más altas que las mujeres a lo largo de todas las edades, y aumentan fuertemente en edades avanzadas. Precisamente son los hombres, mayores y muy mayores los que presentan proporciones más altas de hospitalización y fallecimiento por COVID-19, y posiblemente, aunque no sólo, los más expuestos a estos efectos adicionales (y extremos) de la enfermedad en su salud mental.

74 / Mental health and COVID-19. World Health Organization. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-resources/mental-health-and-covid-19>

75 / Día mundial de la salud mental 2019 se centra en la prevención del suicidio. Envejecimiento en red. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://envejecimientoenred.es/dia-mundial-para-la-prevencion-del-suicidio/>

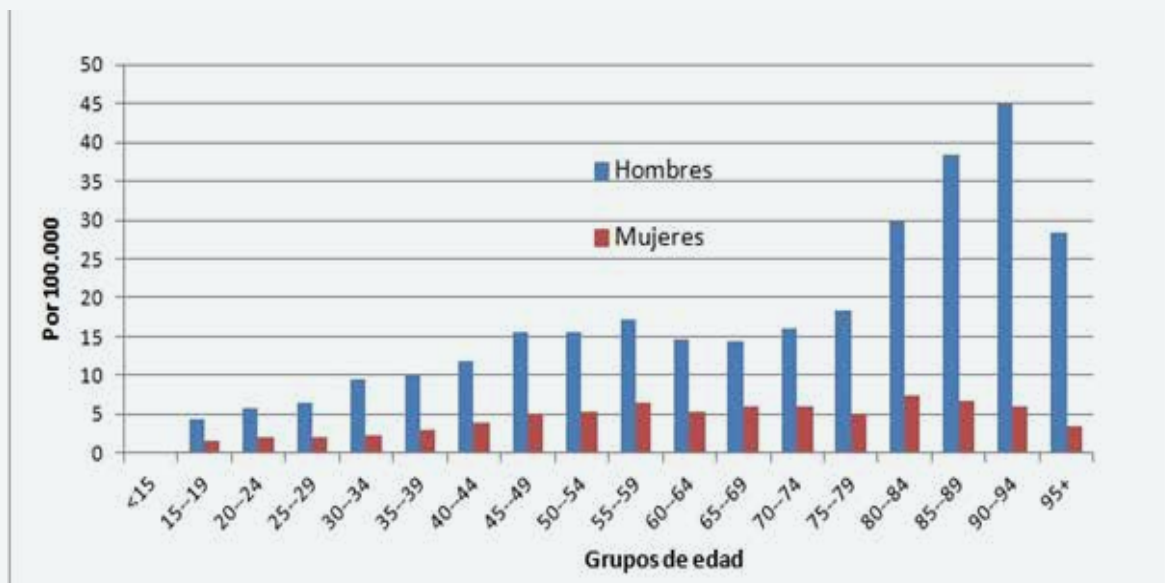


Figura 5.17 Tasas de suicidio por edad y sexo. España, 2018. Elaboración propia

No es una situación de alarma, pues las cifras absolutas y las tasas de suicidio son bajas históricamente. Pero pensando en el bienestar psicosocial de los diferentes grupos objetivos de población durante el brote de la enfermedad y para evitar situaciones de riesgo, conviene repasar la serie de consideraciones que la OMS ha lanzado (ver abajo más información).

Por ejemplo, de una lista de 30, señalamos algunos mensajes abreviados para personas mayores, personas con problemas de salud previos y sus cuidadores:

22. Las personas mayores, especialmente en aislamiento y las que tienen deterioro cognitivo / demencia, pueden sentirse más ansiosas, estresadas, agitadas o retraídas durante el brote o el período de confinamiento. Provea apoyo práctico y emocional a través de redes informales (familia) y profesionales de la salud.
23. Brinde información clara sobre lo que está sucediendo y cómo reducir el riesgo de infección en palabras que las personas mayores con o sin deterioro cognitivo puedan entender. De forma respetuosa y paciente. Ayude para practicar medidas de prevención (por ejemplo, mascarillas, lavado de manos, etc.).
24. Si tiene patologías previas, asegúrese de tener acceso a cualquier medicamento que actualmente esté usando y sepa de antemano dónde y cómo obtener ayuda práctica si es necesario, como comida, atención médica, etc.
25. Realice ejercicios físicos diarios simples para mantener la movilidad y reducir el aburrimiento.
26. Mantenga rutinas y horarios regulares tanto como sea posible. Manténgase en contacto regular con sus seres queridos (por ejemplo, por teléfono, correo electrónico, redes sociales).

5.3. Habitabilidad

Autores: Teresa Cuervo, Ignacio Oteiza y Miguel Ángel Navas Martín

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la habitabilidad de las viviendas condiciona la inequidad sanitaria, y la mejora de sus condiciones puede salvar vidas, prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida, entre otros objetivos prioritarios (76). La falta de habitabilidad básica repercute en la salud, especialmente en población vulnerable. Otros problemas asociados a la vivienda y la salud son, por ejemplo, la falta de confort térmico y la mala calidad ambiental interior (ventilación, acústica e iluminación, entre los factores más comunes). Una temperatura inadecuada sostenida puede generar o agravar enfermedades, así como casos de pobreza energética (77). La mala calidad del aire en espacios interiores está declarada por la OMS como décimo factor de riesgo evitable (78), relacionándose con ciertas patologías (79,80). Entre los Objetivos de Desarrollo Sostenible se encuentran los relativos a: salud (OSD 3), reducción de desigualdades (OSD 10) y ciudades y comunidades sostenibles (OSD 11) (81).

Tras el confinamiento por COVID-19, resulta necesario resaltar el papel de la vivienda, que es un determinante social en salud. Las condiciones insólitas a las que la población se ha visto sometida por el confinamiento han puesto sobre la mesa el estado actual del parque residencial, debatiéndose sobre la vivienda, y su grado de adaptación a situaciones extremas como esta.

A continuación, se relacionan cuestiones a abordar sobre Arquitectura y Salud, surgidas o acrecentadas por la crisis sanitaria COVID-19, a través de los distintos aspectos que intervienen en la habitabilidad de los entornos construidos. Antes del confinamiento ya pasábamos cerca del 90% del tiempo en el interior de los edificios. Estos aspectos han de considerarse bien desde el diseño, la rehabilitación, la comprensión y análisis de los espacios de las viviendas, y desde lo constructivo, funcional y técnico, sin olvidar las dimensiones sociales, las repercusiones medioambientales, y los efectos sobre la salud, especialmente con medidas de salud pública.

76 / Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre vivienda y salud. [Internet]. 2018. [Acceso el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279743/WHO-CED-PHE-18.10-spa.pdf>

77 / ENGAGER COST, 2020: Making the Most of Qualitative Evidence for Energy Poverty Mitigation: a Research Agenda and Call for Action. Policy Brief n.º 3, February 2020. European Energy Poverty Action, Agenda Co-Creation and Knowledge Innovation (ENGAGER 2017-2021). [Internet]. 2020. [Acceso el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.engager-energy.net/wp-content/uploads/2020/02/ENGAGER-Policy-Brief-No.-3-February-2020-Making-the-Most-of-Qualitative-Data-for-EP-Research-and-Action.pdf>

78 / Organización Mundial de la Salud. Household air pollution and health. [Internet]. 2018. [Acceso el 20 e mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>

79 / Asikainen, A., Carrer, P., Kephelopoulos, S. et al. Reducing burden of disease from residential indoor air exposures in Europe (HEALTHVENT project). *Environ Health*. 2016;15:S35. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0101-8>

80 / Carazo, L., Fernández, R., González-Barcala, F.J., Rodríguez, J.A. Contaminación del aire interior y su impacto en la patología respiratoria. *ArchBronconeumol*. 2013;49(1):22-27. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-contaminacion-del-aire-interior-su-articulo-S0300289612001196>

81 / United Nations. Objetivos de desarrollo sostenible [Internet 2020]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>

5.3.1. Diseño urbano y de la vivienda

El diseño de los edificios y su correcta planificación en el entorno a distintas escalas (áreas, barrios, distritos, ciudad), afectan directamente a la habitabilidad de las viviendas. La relación con espacios públicos cercanos (calles, parques, plazas) y sus características intervienen en las condiciones de iluminación natural, ventilación, vistas al exterior, y calidad del aire interior, entre otros. Destacan aspectos de diseño, para obra nueva y rehabilitación de viviendas existentes:

Vivienda

- Se precisa más que nunca garantizar unas **condiciones de habitabilidad mínima**, basada en condiciones salubres, estables y seguras de las viviendas, para permitir el desempeño de la vida diaria. Esto incluye reconsiderar las características de los espacios, acordes a las necesidades de los hogares (p. e., ratio m²/persona), en condiciones de bienestar, máxime en estas circunstancias. También se deben dar unas adecuadas condiciones de soleamiento, orientación, y ventilación. La falta de estas condiciones de habitabilidad mínima prolongadas conlleva problemas de salud de las personas, especialmente en colectivos vulnerables (pacientes crónicos, mayores, niños, entre otros).
- Generar **espacios flexibles, amplios, adaptables a circunstancias cambiantes**, que permitan cambiar o alternar usos según las necesidades, para un mejor aprovechamiento.
- Es necesario **habilitar, recuperar, y dignificar espacios** tradicionalmente infrutilizados, o dedicados a tareas domésticas, con características de diseño mínimas. Se propone así hacer más agradables las tareas ordinarias, y aquellas extraordinarias vinculadas al uso de la vivienda en situaciones como el confinamiento. Algunos de estos espacios, con un uso más intensivo o específico durante la pandemia COVID-19, son: vestíbulos; zonas de paso; terrazas, balcones y patios; zona de almacenaje y trasteros; cocinas, baños, lavaderos y tendederos. Algunos podrían incluir suministros (p. e., de agua, por higiene, en vestíbulos).
- Estas características de las viviendas deberían **actualizarse de manera homogénea**, en lo posible, en normativas y ordenanzas municipales y otra legislación relacionada.
- Adoptar el **teletrabajo como una actividad más** en las viviendas. Esto conlleva reconsiderar la normativa en vivienda, para garantizar el bienestar de las personas en sus domicilios.
- Promoción de **edificios autosuficientes, de energía nula o positiva**, fomentando la inclusión de energías renovables, innovación tecnológica y sistemas de barrio/distrito.

Entornos urbanos

- Los espacios públicos, **plazas y calles amplias arboladas, y zonas verdes**, cercanas a las viviendas, favorecen la salubridad y la habitabilidad, purifican el aire, refrescan el ambiente, y sombream. Estas áreas deben ser accesibles para mantenimiento y transitables.
- La **regulación de espacios comunes** en edificios y manzanas, u otras tipologías plurifamiliares. Se sugieren acometer propuestas de posible compartimentación, con medidas de seguridad, que permitan el disfrute controlado y seguro de los vecinos.
- Fomento de la **peatonalización, y uso de bicicletas**, favoreciendo el distanciamiento social (amplitud de calles, de aceras, zonas verdes, bulevares, adecuada red de carriles-bici).
- Acceso a la **red de transporte público** en el entorno, incrementando la frecuencia de paso.

5.3.2. Rehabilitación del parque de viviendas

- **Rehabilitación energética:** aportar un mayor aislamiento y acondicionamiento térmico a las viviendas, dirigido hacia la no dependencia energética. Mediante la inclusión o mejora de sistemas de fachada, ventanas, cubiertas, o suelos, protecciones solares y otras medidas bioclimáticas, se permite a la vivienda o edificio encontrarse el mayor tiempo posible en rango de confort, evitando el uso de climatización frío/calor, con un consumo energético en ocasiones no asequible para los hogares, generando mayor pobreza energética.
- Incentivos a la **rehabilitación integral profunda** de las viviendas, considerando no sólo el confort térmico con criterios de ahorro y eficiencia energéticos, sino también con otros **criterios ambientales interiores**, como la iluminación natural o el aislamiento al ruido, o el uso de materiales sostenibles y respetuosos con la salud. Priorizar las posibles ayudas por renta y situaciones de vulnerabilidad, aunque no de manera exclusiva, pues el parque inmobiliario actual es antiguo, y presenta deficiencias por ello.
- Esta **rehabilitación integral** profunda debe incluir otras actuaciones pormenorizadas, eficientes y asequibles, como **estrategias dirigidas a la habitabilidad y confort (térmico y acústico)** también desde el interior de la vivienda. Por ejemplo, para evitar perturbaciones como ruidos de impacto y/o aéreo, por instalaciones, ascensores, o molestias por olores indeseados mal conducidos, que afectan al interior, y al desempeño de la vida diaria.
- Para rehabilitar es preciso el **contacto directo con las comunidades de vecinos**. Conviene obtener información directa mediante participación activa, sobre las carencias, necesidades y preferencias de los hogares. Se aconseja la intervención de **grupos multidisciplinares**, de apoyo a los técnicos, y promover la participación de los usuarios.

5.3.3. Equipamiento, suministros energéticos y consumos asociados

El confinamiento por COVID-19 ha mostrado una alteración en los hábitos de uso y consumo de las viviendas, en parte lógica por la presencia permanente de personas en casa. En especial, se ha incrementado el uso de cocinas y aparatos electrónicos (ordenadores y dispositivos móviles).

Por otra parte, la necesidad de estar informados, así como para realizar tareas habitualmente presenciales, como trabajar, estudiar, citas médicas o asistenciales, ha requerido de conexiones estables a internet y dispositivos electrónicos para su correcto desempeño.

El confinamiento por COVID-19 se ha desarrollado prácticamente en primavera, por lo que los consumos energéticos destinados a confort han sido moderados. Sin embargo, los sistemas de climatización disponibles en las viviendas, si existen, son a menudo poco eficientes, o de gran impacto económico en los hogares, generando pobreza energética. Se precisa, por tanto:

- **Garantía de acceso continuado y estable a suministros energéticos** para poder desempeñar las tareas diarias en las viviendas, especialmente dirigido a colectivos vulnerables y en situaciones extremas como las medidas de salud pública, entre otras.

- **Acceso universal a redes** de comunicación (**internet**) y **digitalización** de hogares.
- Fomento de **planes renove** y otras ayudas para sustituir **los equipos ineficientes** del hogar.
- **Promoción de sistemas** de agua caliente sanitaria (ACS) y de climatización y ventilación (HVAC) **eficientes y ecológicos, y soluciones de edificio o distrito**, con **energías renovables y de alta eficiencia**, que repercuta en una menor inversión inicial, si es posible incentivada.
- Establecimiento de los **sistemas de climatización, calefacción y ventilación** en las viviendas españolas, sus **patrones generales de uso**, y compararlos con la **percepción de confort**.
- **Gestión energética renovable**, con **suministros estables**, disminuyendo emisiones. Mitigar efectos como la Isla de Calor Urbana contribuye a una mejor salud general de la población.
- **Regulación del precio** máximo de **suministro energético**, y **políticas de protección** a los colectivos vulnerables, para mitigar la pobreza energética y falta de recursos económicos.
- **Uso inteligente de la energía** en las condiciones del mercado actual.

5.3.4. Calidad del aire interior, ventilación

Garantizar **una adecuada calidad de aire interior, compatible** en lo posible con el **confort térmico y ahorro de energía**, contribuye de manera directa a las condiciones de salubridad en los edificios, y también en la vivienda. Esto se consigue mediante **ventilación** (renovación de aire) adecuada, que evite en el interior de la vivienda altas concentraciones de CO₂, formaldehídos, compuestos orgánicos volátiles (COV), radón, agentes biológicos, otros contaminantes nocivos, especialmente en situaciones de sobreexposición de personas.

Se debe fomentar el uso de productos y sistemas constructivos, mobiliario y decoración respetuosos con el medio ambiente y con la salud, libres de emisiones y sustancias nocivas.

Tanto la evidencia científica como los expertos en aerosoles aconsejan una concentración máxima de CO₂ en espacios interiores ocupados de 700 ppm, para evitar inhalaciones repetidas entre usuarios. El uso de medidores de CO₂ con una fiabilidad mínima (con sensor NDIR, y error < 50 ppm), es una buena práctica en todo tipo de espacios interiores, domésticos o no, para conocer su grado de ventilación e indagar en estrategias de apertura para ventilación natural. Tanto si no hay ventilación controlada, como en el caso de servirle de apoyo, un medidor de CO₂ es la herramienta perfecta para equilibrar la apertura eficiente de ventanas y puertas para ventilar el espacio, con el mantenimiento en lo posible de las condiciones de confort térmico interior, evitando consumos energéticos innecesarios y condiciones no confortables.

5.3.5. El teletrabajo como una actividad más de la vivienda

El teletrabajo, como modalidad laboral, ha llegado a nuestro país de forma más extendida a raíz del confinamiento por COVID-19 durante la primavera de 2020. Mientras que en Europa la media de los países ofreció en 2019 un 15 % de trabajadores que han recurrido al teletrabajo, España registró tan solo un 8 % (82). No obstante, en todos los casos, el teletrabajo ha sido un recurso mayoritariamente circunstancial o eventual.

En ese periodo de confinamiento, todas las personas cuyas tareas pudieran ajustarse a esa modalidad, fueron invitadas a realizarlo, como medida preventiva y de contención en materia de Salud Pública, de protección frente al SARS-CoV-2. Esto ha generado en los empleadores un clima de confianza, por lo que la tendencia es que esta modalidad se establezca de forma extendida. No en vano, el gobierno español aprobó recientemente la Ley de Trabajo a Distancia (83), para establecer unos requisitos mínimos que garanticen que esta nueva modalidad se asume con garantías.

El teletrabajo durante el confinamiento ha sido como un experimento, pues en muchos casos la presencia y el cuidado de menores u otros dependientes en el hogar interfería en esta tarea. En lo relativo a los espacios, estos han de ser adecuados, con unos mínimos en materia de amplitud, confort, iluminación (preferiblemente natural, y regulable), ventilación, e ir acompañados de un mobiliario ergonómico, suministros energéticos suficientes, una conexión a internet estable y adecuada (ancho de banda), y los recursos digitales necesarios.

Todo esto genera un debate acerca de quién cubre estos gastos, quién aporta el equipamiento, y quién evalúa la prevención de riesgos laborales, además de cuestiones que afectan al individuo, como la privacidad, por ejemplo. Cuidar todos estos detalles garantizaría la aplicación de esta modalidad apropiadamente.

Además de haber facilitado en principio el cuidado de menores y otros dependientes durante el confinamiento, como medida de emergencia sanitaria, el teletrabajo ofrece múltiples ventajas, incluso en circunstancias normales. La deslocalización del trabajo favorecería la redistribución poblacional a otras áreas intermedias o rurales, fomentando el equilibrio en los mercados inmobiliarios, descongestionando las grandes áreas urbanas. Esto a su vez mejoraría la calidad ambiental de estas ciudades, evitando miles de desplazamientos diarios, y por tanto sus emisiones asociadas, así como el ahorro de tiempo que podría emplearse en ocio y vida familiar. Por tanto, favorecería la calidad de vida de estos hogares, con consecuencias directas para el medio ambiente. Sin embargo, habría que evaluar si los impactos generados en las zonas a repoblar no serían comparables, así como dotar de equipamiento socio-sanitario, y suministros energéticos y de conectividad, principalmente, a estas áreas ofertadas para repoblar la España Vacía.

82 / Ahrendt, D., Cabrita, J., Clerici, E. et al. Living, Working and COVID-19. Eurofound. 2020. Disponible en: <https://www.eurofound.europa.eu/publications/report/2020/living-working-and-covid-19>

83 / España. Real Decreto-Ley 28/2020, de 22 de septiembre, de Trabajo a Distancia. BOE. 2020. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2020-11043>

5.3.6. Medidas específicamente dirigidas a usuarios finales y comunidades

- Promover buenas prácticas y recomendaciones sobre una **vida activa** en situaciones extremas como el confinamiento, con iniciativas sobre actividades de ocio y deporte, **adaptadas a los espacios interiores** de las viviendas, así como al envejecimiento activo.
- Fomento de **buenas prácticas** en el **mantenimiento de las condiciones de habitabilidad** en la vivienda (sistemas pasivos, ventilación y calidad del aire interior).
- Impulsar la **inclusión de todos los individuos en la sociedad** (no dejar a nadie detrás), sin distinción por guetos o áreas urbanas asociadas a una determinada clase social, que integren especialmente a los vulnerables, hasta ahora frecuentemente alejados en periferias y áreas no planificadas, con asentamientos informales, especialmente en países de Latinoamérica y otros en Desarrollo. Estas acciones podrían conjugarse con estrategias de integración, medioambientalmente respetuosas, y polinucleares, como la denominada “ciudad de los 15 minutos”.
- A través de **acciones promovidas desde el arte y la cultura**, se puede **acometer la transformación urbana**. Estas acciones estarían especialmente dirigidas a **recuperar las áreas más degradadas, peligrosas y poco estéticas**. Por medio de la arquitectura y la tecnología, se podrá promover como motor de cambio, contribuyendo a una mayor calidad de vida, pues los vulnerables sufren más frente a eventos perturbadores como la pandemia.
- **Coordinación de autoridades y administraciones** competentes, sobre **medidas de cumplimiento** normativo y de convivencia preventivas, que permitan un adecuado seguimiento según las ordenanzas y demás legislación aplicable, para garantizar las condiciones de habitabilidad, seguridad y funcionalidad en las viviendas ante usuarios finales, primando el bienestar general colectivo, frente a efectos negativos por mala praxis.
- Disponer de **instrumentos de gestión o buenas prácticas** para **espacios comunitarios** de edificios o mancomunidades, para ser aprovechados en condiciones seguras, en casos como el confinamiento (por ejemplo, para aislamiento de personas con diagnóstico positivo o personal sanitario; ocio; almacenaje; teletrabajo; u otras necesidades).
- Promover **actividades de formación, concienciación y participación activa ciudadana** transversales, para empoderar, responsabilizar y comprometer a largo plazo a la población.

5.3.7. Viviendas y ciudades post-covid. Una reflexión abierta y necesaria

Se hace necesario, casi urgente, retomar el debate de la Arquitectura, en sus múltiples escalas, desde lo doméstico a lo urbano y territorial, para poder cambiar modelos obsoletos hacia una mejor calidad de vida, que armonice lo social, lo medioambiental, y la salud de las personas.

Repensar la ciudad debe pasar por cambiar esquemas centralizados, donde las ciudades crecen de manera ilimitada, siendo el vehículo y el transporte urbano los patrones de estructura de las ciudades. En su lugar, ciudades polinucleares o descentralizadas, bien dotadas de equipamientos y servicios socio-sanitarios, que promuevan los desplazamientos a pie o en bicicleta, más cortos y respetuosos con el medio; el comercio de proximidad; la relación vecinal; virando hacia modelos más sostenibles y de calidad de vida, con el consecuente ahorro en tiempos de desplazamientos a favor de mejor calidad de vida.

En este esquema es posible incluir las ciudades intermedias y los pueblos, con una interesante apuesta por la redistribución territorial de la población, mayor contacto con zonas verdes y espacios naturales, abriendo una oferta de vivienda y entornos más atractiva a las familias, descongestionando y disminuyendo la presión existente sobre las grandes ciudades. Pero para ello hay que dotar convenientemente estas poblaciones más pequeñas, tanto de suministros como de equipamiento y servicios, para responder a las necesidades a lo largo del ciclo de vida de los hogares que puedan emigrar a estas zonas.

Por otra parte, las ciudades deben ser “renaturalizadas”, y recuperar y cuidar los espacios verdes y sistemas generales de parques, porque la calidad del aire que se respira tiene mucho que ver con la salud de estos parques, áreas verdes y jardines. Así mismo, la descongestión del tráfico permitirá una mayor esperanza de vida de las especies vegetales urbanas, que podrán cumplir mejor sus múltiples funciones tan beneficiosas para la salud física y emocional de sus moradores.

En cuanto al ámbito doméstico, la pandemia, y en especial el confinamiento, esa reclusión obligada por la COVID-19, durante el año 2020 y con mucha probabilidad durante largos periodos del 2021, nos hace replantearnos nuestras viviendas, los espacios donde pasamos más de 90% de nuestro tiempo, en especial ahora que muchos teletrabajan, o donde nuestros hijos estudian de forma remota, dependiendo de equipos informáticos. Muchas de nuestras viviendas solo cuentan con los espacios mínimos para lo que funcionalmente era la vivienda (dormir, estar, comer, cocinar y satisfacer las necesidades básicas), pero no están preparadas para disponer de espacios aislados para el teletrabajo, para la formación, ni de espacios para filtrar lo exterior.

El confort y la calidad del aire interior en los espacios que habitamos, son fundamentales más que nunca. Nuestras vidas sociales (de interacción con los vecinos o amigos) fundamentalmente se realizan en el exterior. Algunas zonas alrededor de las viviendas no están preparadas, pues disponen a menudo de pocas áreas verdes.

Sería conveniente así mismo explorar nuevas formas de habitar lo doméstico. Llama la atención la diferencia entre la demanda de vivienda existente, sobre todo en grandes ciudades, frente a la creciente oferta de locales vacíos. Estos podrían asumir el papel de extensión de la vivienda, acogiendo a nivel comunitario algunas actividades domésticas menos vinculadas a lo íntimo, esporádicas, o bien de almacenaje y limpieza, por citar algunas, para que la vivienda ganase superficie a favor de las actividades domésticas más imprescindibles. Esto además podría fomentar las relaciones comunitarias y el intercambio social, de saber, de tiempo, incluso intergeneracional, tan necesario en los tiempos que corren (84).

84 / Arana, M, Presilla, A, Cruz, H. et al. La vivienda expandida. Fórmulas para la revitalización de la vida urbana. Taller de co-creación. URBANBATfest. 2020. [Internet 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/348566421_LA_VIVIENDA_EXPANDIDA_FORMULAS_PARA_LA_REVITALIZACION_DE_LA_VIDA_URBANA_Taller_de_co-creacion_URBANBATfest

El avance en estas áreas de investigación debe ser consensado y divulgado a nivel tanto de comunidad científica, como de sociedad en general, y cuyo fin debe pasar por su comunicación a los responsables en las tomas de decisiones, así como fomentar la generación de políticas, incentivos, ayudas y recomendaciones para garantizar su aplicación social efectiva.



Figura 5.18 Gráfico comparativo de la dedicación declarada a las principales tareas en el hogar durante el confinamiento. Fuente: Elaboración propia a partir del Proyecto sobre confinamiento (COVID-19), vivienda y habitabilidad, [COVID-HAB], financiado por el CSIC

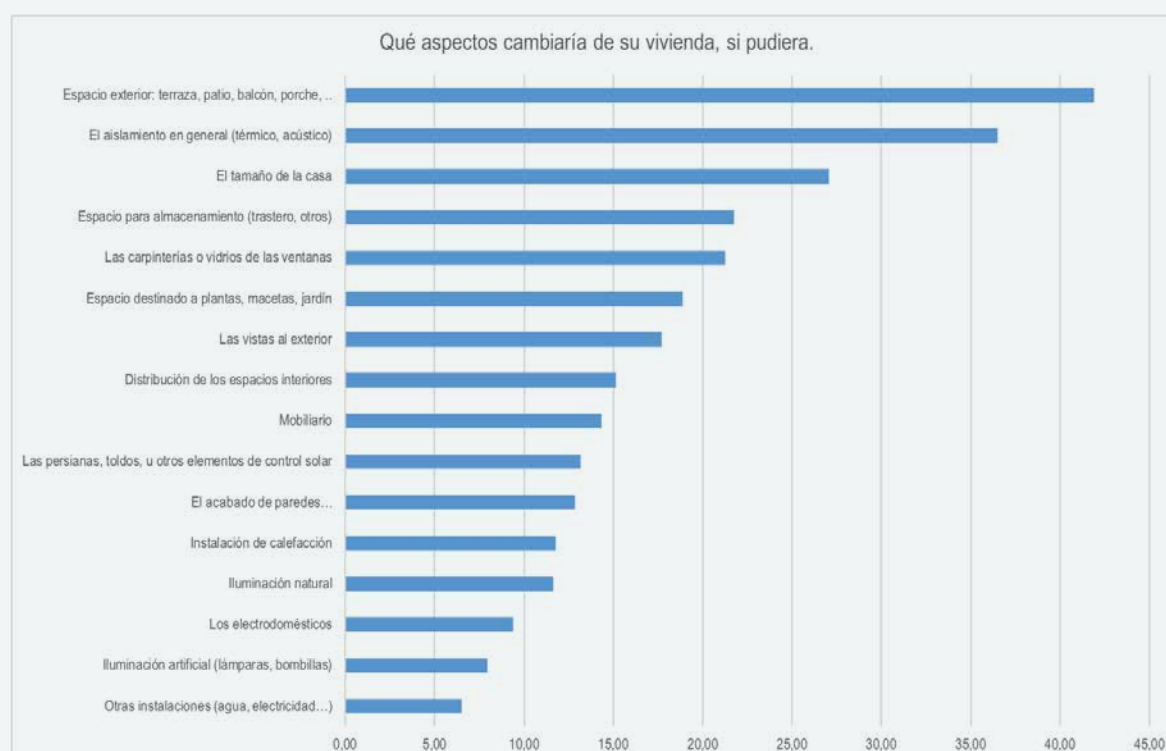


Figura 5.19 Gráfico sobre los aspectos que desearía cambiar en la vivienda el participante, en contexto de confinamiento por COVID-19. Fuente: Elaboración propia a partir del Proyecto sobre confinamiento (COVID-19), vivienda y habitabilidad, [COVID-HAB], financiado por el CSIC.

5.4. El trabajo después de la COVID-19

Autora: M. Ángeles Durán

5.4.1. Anticipando la era post-COVID

Cuando se aplica el término era se está señalando que los cambios inducidos por la pandemia no son meros ajustes circunstanciales, con vuelta atrás, sino tan profundos, extensos y duraderos que han generado una época realmente distinta a la previa, algo que todavía no ha podido constatarse por la rapidez con que ha ocurrido el proceso. La epidemia no ha concluido y en algunas localidades en que se inició tempranamente, los rebrotes están obligando al retorno al confinamiento y otras medidas de excepcionalidad, mientras en territorios en los que la pandemia tardó más tiempo en penetrar aún no se ha llegado al pico de contagios, fallecimientos y ajustes en toda la estructura social que pronostican los expertos. Aunque ya es común referirse a la era post-covid, sólo puede hablarse de sus anticipaciones.

Las principales informaciones sobre incidencias, hospitalizaciones y fallecimientos proceden de las autoridades sanitarias, pero las fuentes sobre los cambios de actitud son más dispersas y discontinuas. Un año después del inicio, la situación sanitaria, económica y normativa es inestable y de tensa espera, heterogénea territorialmente. Por comparación con el inicio de la pandemia los indicadores proporcionados por el Centro de Emergencias contienen nueva y más detallada información, los principales se presentan en mapas desagregados por comunidades autónomas y por provincias o islas. A día 29 de enero 2021, el número de casos confirmados es 2.743.119. En plena expansión de la tercera ola, la incidencia acumulada en catorce días para toda España excepto Canarias, donde es menor, es más de 250 casos por cien mil habitantes. La incidencia acumulada en siete días en toda España excepto Canarias es más de 125 casos. Para mayores de 65 años, para toda España excepto en Canarias, donde es menor, la incidencia en catorce días es de más de 150 casos y más de 75 casos en siete días. Los intervalos se han quedado muy cortos ante la gravedad de la tercera ola, que ha alcanzado la incidencia de 889 casos en catorce días como media nacional, ampliamente superada en muchas Comunidades (Madrid, 970; Valencia, 1.400). Ha sido un crecimiento muy rápido en apenas dos meses, ya que a comienzos de diciembre 2020 la incidencia en toda España llegó a bajar de 200 y el gobierno había puesto como objetivo reducir la incidencia acumulada en catorce días a 50 casos. La consecuencia ha sido una dura sucesión de restricciones a la movilidad, con cierres perimetrales, confinamientos, toques de queda, etc., que han afectado gravemente a la economía, especialmente al sector servicios. Desde el Ministerio de Economía se anuncian medidas para suavizar el aluvión de suspensiones de pagos y quiebras que se avecinan.

La proporción de positivos entre los diagnosticados es en la mayoría de las Comunidades Autónomas superior al quince por ciento, aunque en algunas Comunidades localizadas principalmente en el noroeste la proporción es entre 10 y 15 por ciento, y en algunas Comunidades del nordeste, la proporción es entre 7 y 10 por ciento. La trazabilidad es desigual según Comunidades, es menor en las Comunidades densamente pobladas y urbanizadas, en las que no llega al 30 por ciento.

La ocupación de camas por agudos por COVID-19 supera el 15% en la mayor parte de las Comunidades. La ocupación de camas de cuidados intensivos (UCI) por covid supera en la mayor parte de las Comunidades el 25%, en algunas supera el 40%.

En la mayoría de las comunidades, el nivel de alerta se sitúa en el máximo rango, nivel cuatro; sólo tres comunidades se hallan en el nivel tres y Canarias en el nivel dos.

Lo más novedoso es que comienzan a publicarse indicadores sobre vacunas: a 25 de enero se han distribuido 1.769.055 dosis y se han administrado 1.474.189 dosis, habiéndose completado el tratamiento en 251.866 personas (el 17% de las administradas y el 0,5% de la población de España). (Fuente: Ministerio de Sanidad. "Indicadores principales de seguimiento de covid-19". Fecha de informe: 28 - ene -2021).

Los fallecimientos por covid-19, según los informes diarios del Ministerio de Sanidad, están en torno a los 400 diarios, como media de datos semanales.

En la información sobre conductas contrarias a las recomendaciones sanitarias, las fuentes más comunes son las redes sociales, las denuncias vecinales y las actuaciones de la policía o guardia civil. Los medios de comunicación y las redes sociales divulgan los datos y crean estados de opinión. Por comparación con el inicio de la pandemia, las webs personales, sobre todo de sanitarios, han reducido su impacto, aunque algunas se han consolidado a través de los medios de comunicación.

En los primeros meses la mayoría de los contagiados, ingresados y fallecidos eran personas mayores, jubiladas, sin relación directa con el mercado de trabajo y con escasa capacidad inmune. Actualmente ya no es así, la mayor incidencia de contagios se produce a través de actividades de ocio o vida cotidiana, afectan a la población de edad intermedia y joven. Igual que en todo el mundo, han aparecido nuevos tipos de respuesta al riesgo, que incluyen acciones muy ostentosas, como rechazo a la mascarilla y la distancia, convocatoria de fiestas privadas, manifestaciones y enfrentamientos con las fuerzas de seguridad. Entre ellos están quienes se oponen por considerarlo abuso de poder político, quienes no creen en la eficacia de estas medidas preventivas o se sienten especialmente perjudicados, la de quienes se sienten inmunes o quieren voluntariamente contagiarse porque así adquieren anticuerpos y "pasaporte serológico" y la de quienes desean contagiar como venganza personal frente a los no contagiados. No son actitudes exclusivas de esta pandemia, se han constatado en otras épocas, por ejemplo, en relación con el sida.

Por otra parte, la preocupación por el empleo no debe hacer olvidar que el trabajo tiene significados múltiples y la pandemia ha afectado de modo diferente a cada una de estas variedades. El modo de trabajo más común en España y en Europa es el asalariado (cesión de tiempo a cambio de dinero) pero también son relevantes el trabajo por cuenta propia y multitud de fórmulas mixtas en las que no hay una equivalencia directa e inmediata entre la cantidad de tiempo cedido y la recompensa económica. Además, en su significado más amplio, es trabajo, aunque no empleo, el esfuerzo encaminado a mejorar la calidad de vida propia y ajena, siendo el más frecuente de estos tipos de trabajo el dirigido a producir bienes y servicios para el consumo propio o de la familia inmediata (trabajo doméstico). A diferencia del remunerado, el trabajo doméstico se realiza en los hogares todos los días del año y por población de cualquier edad y situación laboral, por lo que en términos de volumen absorbe mayor esfuerzo que el empleo remunerado. Hay que recordar que según la última Encuesta de Empleo del Tiempo del INE (2010) en el conjunto de la población absorbe un tercio más de horas de trabajo anuales que todo el tiempo dedicado al mercado de trabajo. Finalmente, por su relevancia en épocas excepcionales como la pandemia, hay que recordar el trabajo de voluntariado, dirigido a mejorar la calidad de vida de personas con las que el trabajador voluntario no guarda una relación de parentesco ni recibe remuneración por ello.

5.4.2. Los tipos de cambio en el trabajo. Fuentes para el análisis del trabajo remunerado

La pandemia se ha extendido con mucha rapidez y las maquinarias de producción científica, en este caso estadística, son lentas, especialmente en épocas en que las actividades habituales resultan afectadas por el confinamiento o la restricción de movilidad. Hay otro condicionante importante que afecta tanto a la producción como a la divulgación de los análisis. Si la lucha contra el grave problema de la pandemia requiere actitudes positivas que generen buen ánimo y esperanza entre la población, ni las instituciones ni los investigadores a título individual se sienten motivados para ahondar en los aspectos más negativos de sus análisis, no desean contribuir al alarmismo, pesimismo o pánico colectivo. En cierto modo, lo políticamente correcto no va parejo con lo científicamente aconsejable.

En cualquier época, el trabajo humano está mediatizado por la tecnología disponible. El miedo al contagio durante la pandemia ha propulsado la búsqueda de nuevas tecnologías y la tendencia a la automatización, a sustituir trabajo humano por maquinarias que no sufran ni transmitan el riesgo de destruirse por el impacto del virus. A grandes rasgos, los cambios en el trabajo pueden clasificarse como cuantitativos, cualitativos o normativos.

En España, la principal fuente de información de calidad sobre cambios en el trabajo divulgada con posterioridad al inicio de la pandemia, especialmente en el empleo, es la Encuesta de Población Activa del INE. Ha servido de base a estudios detallados realizados por investigadores del Instituto Valenciano de Investigación Económica (El IVIE ha iniciado la publicación de una serie de estudios breves sobre los efectos del covid en el empleo, el PIB, las empresas, los autónomos, la conciliación, el comercio exterior, etc.) y del Banco de España (especialmente el estudio de B. Anghel, M. Cozzolino y A. Lacuesta (85)). También se han difundido numerosos estudios empíricos basados en encuestas monográficas, muy heterogéneos, en los que resulta poco explicada la metodología en cuestiones tan importantes como el universo de la muestra, tamaño, criterios de selección y modo de plantear las preguntas. La masa de información circulante en los medios de comunicación y redes sociales es muy voluminosa pero poco fiable; los titulares más destacados son frecuentemente sesgados y coincidentes con los intereses económicos o de otro tipo de los promotores o divulgadores del estudio.

Entre los cambios cuantitativos referentes al trabajo remunerado, los más importantes han sido y serán los que se refieren al hecho mismo de trabajar, o lo que es lo mismo, el empleo y el desempleo. Otras encuestas permiten estimar una pérdida de 20 puntos porcentuales de media en el empleo, similar entre hombres y mujeres, que afecta especialmente a los trabajadores con un bajo nivel educativo (86).

En una aproximación más refinada, los cambios cuantitativos no se refieren al número de empleos sino a la cantidad de trabajo desempeñado, medido generalmente en horas semanales, y en la producción de bienes y servicios, muy vinculada con la demanda y la productividad del trabajo, mucho más difícil de medir. Además, existe una gama de estados intermedios entre el empleo y el desempleo, puesto que una misma situación respecto al tiempo dedicado a la producción puede clasificarse como empleo o desempleo según que legalmente el período se identifique como vacacional, permiso retribuido, excedencia voluntaria, ERTE, y otras situaciones que lo diferencian del desempleo estricto. Por ello el indicador de volumen de trabajo más realista es el de las horas efectivas de trabajo realizadas, que según la EPA del segundo trimestre disminuyó un 22,59% respecto al

85 / Anghel, B., Cozzolino M., Lacuesta, A. Dirección General de Economía y Estadística. El teletrabajo en España. Boletín Económico Banco de España. 2020. Disponible en: [file://svm-vdi-pro/vdi_users_1\\$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf](file://svm-vdi-pro/vdi_users_1$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf)

86 / Gonzalez, L., Farré, L. Las mujeres han continuado siendo responsables de la mayoría de tareas del hogar durante el confinamiento. UPF. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.upf.edu/es/inicio/-/asset_publisher/1fBlrmbP2HNv/content/id/234794540/maximized#.XOVNAcgbIU

primer trimestre. Según la encuesta de población activa, el paro en el cuarto trimestre 2020 mejoró respecto al verano, situándose en el 16,5%. El número total de horas efectivas trabajadas se ha incrementado un 10,06% respecto del trimestre anterior, pero, aun así, las horas efectivas trabajadas están un 6,11% por debajo de las del cuarto trimestre de 2019. Los ocupados ausentes del empleo por ERE/ERTE o paro parcial por razones técnicas o económicas sólo han disminuido este trimestre en 16.800 personas. de

El barómetro del CIS para el mes de junio no ofrecía dudas sobre la pesimista percepción que la población tiene en España respecto al impacto económico y laboral del covid-19. El 90,5% consideraban que la situación actual de la economía española era peor que hace seis meses, el 40,6% opinaba que la situación económica actual de su hogar había empeorado (sólo el 7,2 % cree que ha mejorado), y el 87,2 % opinaba que la probabilidad de encontrar o mejorar un puesto de trabajo es peor, frente a sólo 2,2 % que cree que ha mejorado. El estudio se realizó recién terminado el estado de alarma y el confinamiento, por lo que podría esperarse una mejora sustancial en las expectativas a corto plazo si la población atribuyera un carácter circunstancial al efecto de la pandemia. Sin embargo, al plazo de seis meses son más quienes opinan que la situación económica de su hogar habrá empeorado respecto al momento de la encuesta (51,4%) que los que creen que mejorará (22,1%). Hay un 20,8% que no emite opinión porque dice no saberlo. En cuanto a la evolución del mercado de trabajo, la situación no es tan pesimista como respecto a la economía, pero también es mala: el 47,9 % cree que será más difícil encontrar un puesto de trabajo o mejorar el actual, frente al 35 % que cree que será más sencillo. En este aspecto, los que “no saben” son el 9,4%.

Algunos informes internacionales (87) auguran que se perderá uno de cada siete empleos actuales, siendo sustituidos por robots y otras innovaciones tecnológicas. El pronóstico de destrucción de empleos ha acompañado a todas las grandes revoluciones tecnológicas; sin embargo, puede resultar fallido y que no ocurra la desaparición sino la transformación de los tipos de empleo. Si la productividad se mantuviera y en lugar de acumularse en pocas manos se repartiera gran parte del excedente, podría dar lugar, por ejemplo, a empleos en el sector del cuidado o la investigación que no son rentables inmediatamente en términos de mercado, pero mejoran la calidad de vida presente y futura del conjunto de la población. Por otra parte, los incentivos para el mantenimiento o el aumento de la productividad han de ser suficientes para compensar el esfuerzo y el riesgo de los empleadores e inversores, lo que puede ser contradictorio con el reparto de los beneficios, si los hubiera. Entre las cualidades del trabajo que se han visto afectadas por el Covid-19, hay que destacar la remuneración, la incertidumbre y la seguridad. Aún manteniendo la cantidad de horas trabajadas, son muchos los empleos que han sufrido grandes variaciones en la remuneración, principalmente por la caída de la demanda y la pérdida de productividad. Raro es el empleo en que el trabajador ha mantenido los ingresos previos al inicio de la pandemia, y más raro aún que los haya incrementado. A ello se debe en buena parte el pesimismo sobre la situación económica de los hogares recogida en la encuesta del CIS; no sólo por las pérdidas en el empleo asalariado, sino en el autónomo y en el ahorro acumulado.

A diferencia de otros países, en España tradicionalmente los hogares han invertido sus ahorros en propiedades inmobiliarias, tanto para su propio uso como para complementar los ingresos durante la época postlaboral, confiando más en el alquiler de una propiedad inmobiliaria como “pensión de vejez” que en el propio sistema de pensiones o en el mercado de valores y el sistema en los fondos de inversión o el sistema bancario. Por eso los inmuebles sin alquilar, los impagos de alquileres y el miedo a las okupaciones son otra amenaza para la economía de muchos hogares.

87 / Randstad Research. El futuro del trabajo [Internet]. 2020. Disponible en: <https://research.randstad.es/informe-el-futuro-del-trabajo/>

En cuanto a las pensiones, que pueden considerarse un salario diferido, de momento no han sufrido retrocesos, pero numerosos expertos pronostican la imposibilidad de mantenerse sin recortes y otros ajustes que endurecerán sus condiciones. En el caso de los trabajadores autónomos y de los pequeños empresarios, que forman la parte principal del tejido productivo en España, no hay que analizar solamente la pérdida de ingresos, sino la pérdida patrimonial. Cuando la reducción de la demanda no permite generar beneficios, no es únicamente el trabajo del autónomo o del pequeño empresario lo que entra en juego, sino un patrimonio que no le corresponde solamente a él mismo, sino a su núcleo familiar. Frecuentemente, el capital de la pequeña empresa es fruto de una herencia o una aportación familiar en la que se condensan los ahorros acumulados tras años de trabajo, a veces vidas laborales completas, de varios miembros de la familia. Por decirlo gráficamente, el autónomo o pequeño empresario que no puede trabajar durante varios meses, no pierde su trabajo durante este período sino el equivalente en salarios al daño que haya sufrido su capital endeudado. En tres meses sin actividad económica que le lleve a la quiebra puede perder veinte o más años de trabajo acumulado.

La pandemia no conoce fronteras y su impacto es internacional. En los primeros meses de la epidemia, la crisis económica y el miedo al contagio hizo que en España aumentase el retorno de trabajadores inmigrantes, pero a medida que las autoridades de sus respectivos países pusieron trabas al ingreso en territorio nacional de los procedentes de lugares con alto índice de contagiados, el tránsito se hizo más escaso. Cuando la pandemia ha llegado a los países en vías de desarrollo, la emigración ha vuelto a convertirse en una aspiración para quienes desean huir de la pobreza y de las malas infraestructuras sanitarias. Uno de los problemas más graves que ha de resolver el Gobierno es el de los miles de inmigrantes llegados en pateras a Canarias y la creciente actitud de xenofobia en los barrios limítrofes a su alojamiento.

Para los empleadores, que son en definitiva los generadores de empleo, el pronóstico de un descenso o pérdida de los beneficios, incluso la perspectiva de quiebra, repercute inevitablemente sobre la remuneración de los trabajadores. La protección legal de la remuneración puede hacer que se suavice o retarde este proceso, pero tanto por la vía de los acuerdos previos, de la negociación o de las imposiciones judiciales, es inevitable que, en caso de pérdidas parciales o totales en los ingresos y beneficios del empleador, estos acaben repercutiendo en los de los trabajadores.

La incertidumbre es una condición cualitativa del trabajo que la pandemia ha agravado. Como muestran los barómetros del CIS, el temor a perder el empleo ha aumentado, con el consiguiente sufrimiento para el trabajador y las personas que de él dependen. La inseguridad respecto al futuro impide tomar decisiones y entorpece grandemente la vida social, económica y afectiva del trabajador, igual que la de sus empleadores.

A la inseguridad ante el empleo la pandemia ha sumado la inseguridad en la salud, y no sólo en los accidentes laborales. En algunas ocupaciones, especialmente las sanitarias, todas las encuestas muestran que uno de los aspectos más duros de la crisis ha sido el miedo a contagiarse y, sobre todo, a llevar el contagio a los miembros de la propia familia. El miedo al contagio ha aumentado en todas las ocupaciones que conllevan trato directo con el público o contacto con productos potencialmente transmisores del virus. Entre ellas, los trabajadores de residencias y locales de ocio, vendedores, cajeros, personal de limpieza, servicios de higiene y estética personal, transportistas, fuerzas del orden, algunos sectores de la alimentación como los mataderos, etc. Para todos los trabajadores, el miedo al contagio se concreta en el inevitable uso de los servicios de transporte, ascensores, baños y otros lugares donde resulta imposible guardar la distancia de dos metros recomendada. De hecho, para los viajeros de pie, solo se requería (88) guardar "la mayor distancia posible", y "dos viajeros por metro cua-

88 / Boletín Oficial del Estado. Orden TMA/384/2020, de 3 de mayo, por la que se dictan instrucciones sobre la utilización de mascarillas en los distintos medios de transporte y se fijan requisitos para garantizar una movilidad segura de conformidad con el plan para la transición hacia una nueva normalidad. Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-4789

drado”, distancia que puede reducirse en caso de convivientes. Como atestiguan las fotografías publicadas en la prensa después que terminó el confinamiento, ni siquiera esta escasa distancia puede garantizarse de hecho en las horas de mayor tráfico.

El riesgo de contagio no es solo una amenaza individual para la salud de los trabajadores, también se ha convertido en una enorme amenaza económica para cualquier organización que requiera presencialidad; ante esta amenaza las empresas son extraordinariamente vulnerables e indefensas. No se trata tanto de la amenaza de los efectivamente enfermos con síntomas, cuanto de los asintomáticos y de los que hayan tenido algún tipo de contacto con los infectados. Si un centro con cien o mil trabajadores o usuarios ha de ponerse en cuarentena durante varios días en tanto no se descarte que realmente ha sido contagiado uno de sus empleados por manifestar un síntoma compatible con la enfermedad, la continuidad de la producción es inviable a menos que se rehaga la distribución y funcionamiento interno de las instalaciones. La reorganización conlleva inversiones y tiempo, costes en definitiva que no siempre son o quieren ser asumidos por las empresas y los trabajadores. Casi a diario podrá alegar algún trabajador o supervisor, verazmente o como elemento de presión, que alguien padece algún síntoma o ha estado próximo a alguien que lo padecía. Si el protocolo de actuación prima la seguridad en el centro e impide la asistencia, la cadena de producción se rompe y el efecto es demoledor para cualquier empresa en condiciones de competencia de mercado. Sólo pueden resistir este impacto los centros en que los costes de producción se trasladan a otros colectivos distintos de los trabajadores directamente empleados. Si el protocolo requiere comprobaciones frecuentes y molestas o establece cláusulas que repercuten negativamente sobre los ingresos de los trabajadores afectados y su entorno, entonces se dispararán las oclusiones, las negativas a examinarse y consecuentemente el mal clima laboral y los contagios (algo que ha sido dramáticamente comprobado por la resistencia de algunos trabajadores temporeros a someterse a tests y por algunas empresas que han continuado la producción a sabiendas de que había trabajadores contagiados, pero que también sucede en muchos otros ámbitos menos expuestos a los medios de comunicación).

Finalmente, la pandemia ha forzado numerosos cambios legales, sobre todo dirigidos a impedir la destrucción masiva de empleo. Los cambios normativos son en cierto modo creadores de nuevas formas de vivir el espacio y el tiempo, tienen la capacidad de promover, obligar y prohibir formas de uso distintas a las que existían anteriormente. Estos cambios son sobre todo temporales, encaminados a paliar los efectos de la crisis. Se inició con el Real Decreto-ley 7/2020, de 12 de marzo, por el que se adoptaron medidas urgentes para responder al impacto económico del COVID-19. A partir de ese momento, la articulación jurídica de la respuesta a la pandemia ha girado en torno a la declaración del estado de alarma, (prorrogado el 25 de marzo, 9 de abril, 22 de abril, 6 de mayo, 20 de mayo y 3 de junio de 2020), y los sucesivos reales decretos-leyes dirigidos a paliar las consecuencias y efectos negativos en el ámbito socioeconómico. El confinamiento de los trabajadores, excepto los de actividades esenciales, y las dificultades de desplazamiento provocaron simultáneamente escasez de trabajadores (sector agrícola y sanitario) y desempleo.

El Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio sobre medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, especificó en su artículo 7 que en los centros de trabajo se debían adoptar medidas de ventilación, limpieza y desinfección y poner a disposición de los trabajadores agua y jabón, o geles hidroalcohólicos o desinfectantes con actividad virucida para la limpieza de manos. Más difícil de lograr, el decreto requiere adaptar las condiciones de trabajo, incluida la ordenación de los puestos de trabajo y la organización de los turnos, así como el uso de los lugares comunes de forma que se garantice el mantenimiento de una distancia de seguridad interpersonal mínima de 1,5 metros entre los trabajadores. Cuando ello no sea posible, deberá proporcionarse a los trabajadores equipos de protección adecuados al nivel de riesgo. También se deberán adoptar medidas para evitar la coincidencia masiva de personas, tanto trabajadores como clientes o usuarios.

El decreto requiere que tras el confinamiento se promueva la reincorporación progresiva de forma presencial a los puestos de trabajo, manteniéndose la potenciación del teletrabajo cuando sea posible.

Las medidas de contención son especialmente importantes porque no solo afectan a los contagiados sino a todo el personal de los centros de trabajo que haya podido tener contacto con ellos, imponiéndoles la cuarentena: "Las personas que presenten síntomas compatibles con COVID-19 o estén en aislamiento domiciliario debido a un diagnóstico por COVID-19 o que se encuentren en periodo de cuarentena domiciliaria por haber tenido contacto estrecho con alguna persona con COVID-19 no deberán acudir a su centro de trabajo."

Al inicio de la crisis se albergaba la esperanza de que a su terminación sería posible volver rápidamente a la situación anterior, lo que se ha llamado la recuperación en V. Un año más tarde, ha desaparecido la esperanza inicial de una recuperación en V tras la primera ola y casi se ha abandonado la de un rebote relativamente rápido e intenso que permita una recuperación en U. tras la tercera ola. La duda es si la deseada U va a transformarse en la temida L, en cuyo caso las medidas temporales logradas con los ERTE y los préstamos ICO habrán servido para retrasar la adopción de medidas mucho más drásticas y difíciles de volver atrás.

5.4.3. Los cambios en el trabajo no remunerado

Hasta aquí, los cambios se referían al empleo o tipo de trabajo intercambiado por dinero. El estudio y el trabajo no remunerado también se han visto afectados por la pandemia, pero no hay fuertes intereses institucionalizados que hayan promovido estudios monográficos para constatar con datos la cantidad y calidad de los cambios.

La cantidad de trabajo doméstico ha aumentado drásticamente por dos razones: la primera ha sido que el confinamiento y el ahorro consiguiente en tiempo de transporte ha aumentado el tiempo disponible para muchos varones y mujeres con empleo remunerado, ofreciéndoles la posibilidad de compartir trabajos del hogar a los que anteriormente apenas dedicaban atención. En segundo lugar, ha aumentado la necesidad de producir dentro del hogar numerosos servicios que anteriormente se producían por empresas o servicios públicos fuera del hogar, especialmente los servicios educativos, sanitarios, de atención a personas dependientes, de ocio y de restauración. Los servicios de limpieza e higiene dentro del hogar se han hecho más intensivos y estrictos durante la pandemia, exigiendo una dedicación mayor de horas de trabajo, lo mismo que los servicios de comunicación con todo tipo de redes, especialmente las familiares.

Las dificultades de conciliación han sido mayores para las familias monoparentales, que en su inmensa mayoría (81% según la Encuesta Continua de Hogares 2018) son monomarentales (89).

La restricción de los ingresos ha obligado a presupuestos más escasos, con el consiguiente aumento del trabajo doméstico encaminado a paliarlo.

La incertidumbre sobre la evolución de la pandemia y sus efectos sociales y económicos se suma a la inseguridad por el riesgo de contagio, que ha transformado la situación de todos los hogares y muy especialmente los de personas mayores; por una parte no han podido acudir a los servicios parafamiliares ni recibir algunas ayudas que habitualmente les prestaban otros miembros más jóvenes de la familia, o trabajadores asalariados

89 / Ramos, J., Gomez, A. ¿Por qué los retos de la conciliación en tiempos de covid-19 son todavía mayores para las mujeres?. IVIE. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ivie.es/wp-content/uploads/2020/06/16.Covid19_IvieExpress_Por-que-C3%A9-los-retos-de-la-concilacion-en-tiempos.pdf

que han cesado por voluntad propia o de sus empleadores en la prestación de servicios por miedo al contagio. Por otra parte, tampoco han podido ayudar a otras personas y hogares, como anteriormente hacían, por el miedo a resultar contagiados.

Uno de los pocos estudios empíricos sobre el trabajo no remunerado durante la pandemia es el divulgado por la Universidad Pompeu Fabra (86), realizado por las profesoras L.González y L.Farré sobre una muestra no representativa de 7.091 individuos. A diferencia de otros estudios, en este es de agradecer que las investigadoras hayan explicitado claramente que no se trata de una muestra aleatoria sino autoseleccionada sobre hogares donde viven parejas de diferente sexo, con hijos menores de dieciséis años a su cargo, en su mayoría residentes en Cataluña y con una sobrerrepresentación de mujeres y personas con estudios universitarios. “El aumento del volumen de tareas del hogar ha recaído sobre la persona que ya las realizaba anteriormente, que es la mujer en la mayoría de los hogares”. Las mujeres siguen siendo responsables de lavar la ropa (39 puntos más que los hombres), limpieza (29 puntos más) y cuidar de la educación de los niños, “que a pesar de que se ha repartido más, las mujeres continúan aventajando a los hombres en 24 puntos”. La única actividad doméstica realizada mayoritariamente por hombres durante la pandemia en este tipo de hogares con hijos menores ha sido la compra, considerada simultáneamente una oportunidad de escapar al encierro obligatorio y un riesgo por la exposición al contacto con el virus.

Como mientras no exista vacuna ni terapia realmente eficaz contra el virus no podrá darse por terminada la pandemia ni por definitiva la vuelta a la normalidad, gran parte de estos cambios van a mantenerse durante un plazo que los expertos estiman no será menor a un año, pero según otras opiniones puede superar ampliamente los tres o cuatro años. Si se prolongase durante tanto tiempo, es altamente probable que nunca se retorne a la situación anterior a comienzos del año 2020 y se genere un cambio profundo en todo el sistema productivo, cultural y político.

5.4.4. La heterogeneidad de los efectos de la pandemia sobre los trabajadores

Aunque los grandes titulares de los medios de comunicación resuman los cambios en la situación de los trabajadores en algunas grandes cifras, un análisis pormenorizado refleja la enorme disparidad de situaciones entre los trabajadores. Algunas ramas de producción como la hostelería, restauración, pequeño comercio o transporte, han sufrido caídas locales de la demanda de hasta el 90 por ciento, en tanto que otras, como la sanidad pública, han aumentado enormemente la demanda, aunque en la mayoría de los casos no se haya acompañado de mejoras económicas o de otro tipo. Los analistas recomiendan prepararse para la eventual pérdida de empleo o la dificultad para incorporarse al mercado laboral en una competencia que se prevé dura y agresiva, mejorando la cualificación, especialmente en habilidades relacionadas con las nuevas tecnologías, y mejorando también las habilidades de autodivulgación, con la creación de páginas web, diseño cuidadoso de currículos breves, divulgación a través de redes, etc. También recomiendan prepararse psicológicamente para nuevas variedades de empleo, menos seguras que en el protegido y rígido mercado laboral tradicional, abriéndose y preparándose para trabajos discontinuos, parciales, de freelance y que respondan más a la mentalidad y cualidades del emprendedor que a la del asalariado.

Los efectos desfavorables de la pandemia sobre los trabajadores no sólo dependen de su posición en el sistema productivo, también es esencial su posición en las relaciones de poder dentro de cada comunidad. Los trabajadores protegidos por buenos contratos o fuertes organizaciones sindicales podrán lograr mejores indemnizaciones o una transformación más favorable de sus puestos de trabajo que quienes no lo están. La seguridad de los trabajadores en la Administración Pública no puede compararse con la de los temporeros o trabajadores con contrato temporal. El impacto ha sido y será distinto en las Comunidades Autónomas con una alta proporción del empleo radicado en los sectores más dañados, como en las zonas costeras turísticas.

Los trabajadores inmigrantes en situación irregular han sufrido la crisis con especial virulencia, no sólo por la pérdida de oportunidades de obtener ingresos sino porque su propia debilidad legal ha potenciado que vivan en condiciones de pésima habitabilidad. Los servicios sociales y entidades de voluntariado como Caritas han establecido programas de retorno voluntario a los países de origen, que incluyen según sus modalidades el cobro del seguro de desempleo (sólo para quienes lo tuvieran previamente reconocido), billetes y ayuda para gastos de viaje del trabajador y su familia. Se acompañan con el compromiso de no retornar a España en un plazo mínimo de dos o tres años, según los programas.

La crisis ha afectado más a los jóvenes, por hallarse en situación precaria respecto al empleo o en procesos de inserción laboral. Según el estudio de junio 2020 "Jóvenes españoles: Coronavirus, formación y futuro" (90), basado en una encuesta telefónica a 800 hombres y mujeres entre 18 y 39 años, más de la mitad cree que la pandemia ha frustrado sus expectativas profesionales. Cuatro de cada diez no se sienten preparados para encontrar un buen trabajo, seis de cada diez creen que la digitalización tendrá un gran impacto y siete de cada diez se manifiestan a favor de la formación en las nuevas tecnologías y el emprendimiento. Algunas preguntas pueden en cierto modo inducir la respuesta, ya que si a un joven con malas perspectivas de empleo se le pregunta si le gustaría tener un empleo con opción a teletrabajo, tanto el deseado empleo como la modalidad del trabajo en remoto van asociadas en la contestación afirmativa.

También ha perjudicado más a las mujeres, como han señalado A. Gomez y J. Ramos (91), aunque en algunos aspectos no ha sido así. Los elementos positivos son el alto porcentaje de empleadas por las Administraciones Públicas (el 20% de las trabajadoras de España), más baja proporción de autónomas que entre los hombres y más alto nivel de estudios. Los negativos, que dentro de la Administración Pública hay un alto porcentaje de contratadas temporales y que en general sus condiciones laborales ya eran peores antes de la pandemia (remuneración, tasa de paro, inactividad, etc.). De los 17.359.977 afiliados a la Seguridad Social en mayo 2020, las mujeres eran el 45%, pero en esta cifra no se incluyen las empleadas de hogar. Entre los 3.857.776 parados registrados, las mujeres eran el 56,8% y los hombres el 43, 2%. De los 2.998.970 trabajadores en situación de ERTE, el 47,2 % eran hombres y el 52,8 % mujeres. En enero 2021 los trabajadores en ERTE se han reducido a una décima parte respecto a esta cifra, aunque el número de mujeres en esta situación sigue siendo algo más elevado que el de hombres.

A los trabajadores de edad avanzada, el miedo propio y de los empleadores a su vulnerabilidad ante el virus también les ha marcado en el sentido de enfriar las posibilidades de mantenimiento o mayor implicación en el mercado laboral. A los trabajadores con perspectivas de movilidad internacional o que necesitaban esta movilidad física para el desarrollo de su trabajo, tanto el confinamiento como las cuarentenas les han dificultado grandemente la actividad. A los trabajadores con algún tipo de patología previa, la pandemia les ha hecho más vulnerables no solo ante el virus sino ante la aceptación por el mercado de trabajo, que experimenta mayor temor a contratarles.

90 / Edix. Estudio 'Jóvenes españoles: Coronavirus, formación y futuro'. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.edix.com/es/instituto/estudio-jovenes-espanoles/>

91 / Gomez, A., Ramos, J. ¿Ha aumentado el covid-19 las brechas de genero en el mercado de trabajo español y valenciano? IVIE. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ivie.es/wp-content/uploads/2020/07/19.Covid19_IvieExpress_Ha-aumentado-el-COVID19-las-brechas-de-g%C3%A9nero-en-el-mercado-de-trabajo-espa%C3%B1ol-y-valenciano.pdf

5.4.5. A vueltas con el teletrabajo: el cuánto, el cómo y el quién

Si el trabajo es difícil de definir, aún lo es más cuando le antecede la idea de distancia o alejamiento inscrita en el prefijo de origen griego tele, que puede aplicarse a infinidad de actividades: estudio, trabajo, comunicación, ocio, actividades religiosas o políticas, etc.

Tanto el espacio como el tiempo son dos condiciones básicas de la organización de la convivencia que han dado lugar a reflexiones filosóficas desde hace siglos. Las tecnologías que permiten operar a distancia introducen cambios radicales en dos elementos básicos de la organización de la vida cotidiana: el espacio y el tiempo. Ambas categorías han servido históricamente para organizar la vida individual y colectiva. Las categorías de proximidad y alejamiento son, en principio, físicas y relacionadas con la capacidad del cuerpo para moverse, pero la tecnología permite transformar tanto la idea de proximidad como la de alejamiento, realizar muchas actividades sin necesidad de la presencia física de los actores en el momento de la acción.

El tiempo humano no puede descomponerse indefinidamente en fragmentos iguales entre sí, porque se trata de tiempo vivido y aprendido. Es el tiempo humano el que ha servido como criterio organizador de los horarios y calendarios, de los ritmos de la vida social. La idea de simultaneidad de los acontecimientos, que tanto ha interesado a los físicos, se aplica a las actividades que han de producirse al mismo tiempo en dos espacios distintos, por ejemplo, en una videoconferencia que tiene lugar entre trabajadores ubicados en contextos espaciales muy diferentes, incluso en horarios separados por varios husos de distancia. Igual sucede con las ideas de simetría, asimetría, persistencia, sincronía y elasticidad; los cambios debidos a la re-ubicación del trabajo no siempre son simétricos en sus efectos para el empleador y el empleado. Aplicada al teletrabajo y a los cambios originados por la pandemia, la persistencia obliga a distinguir entre los efectos inmediatos y los efectos duraderos, sea a medio o largo plazo. El término "ahora" no es neutral, significa cosas diferentes para distintos trabajadores. Aunque el tiempo cronometrado sea igual para todos, el tiempo vivido puede convertir espacios diminutos en amplios y a la inversa, convertir un instante en una eternidad.

Tampoco el lugar vivido por los humanos es un espacio vacío sobre el que se depositan objetos o realizan actividades. Si entre los físicos tiene sentido el debate sobre la existencia o inexistencia de marcos referenciales fijos, sucede lo mismo entre los analistas de los espacios habitados, especialmente los espacios urbanos y los interiores de los inmuebles. Tomando la imagen del espacio vacío frente al espacio lleno, el traslado de una actividad desde una oficina ajena al salón del propio apartamento reabre la polémica de si se trata de traslados que dejan vacíos los espacios o de modificaciones del marco de referencia y de densificación de espacios que ya estaban llenos de significado previamente. "Una habitación propia" es mucho más que unos metros cuadrados, el espacio propio significa una libertad y capacidad de afirmación que pensadores como Virginia Woolf convirtieron ya en bandera reivindicativa hace un siglo (primera publicación, 1929).

Parte del trabajo remunerado que hoy se hace presencialmente en los centros de trabajo podría hacerse desde un lugar diferente, que no necesariamente es el hogar del trabajador. Desde la perspectiva empresarial, el teletrabajo no sólo consiste en enviar trabajo al trabajador a su domicilio. Otras formas de trabajo que se realizan a distancia del principal centro de la empresa son el trabajo en puntos móviles, por ejemplo, el de representantes comerciales, o el de los sanitarios que trasladan enfermos o atienden urgencias a domicilio. El trabajo a domicilio, en todas sus variables formas de trabajo por producción, trabajo a destajo, etcétera. El trabajo autónomo, que realiza el trabajador autónomo en su propio domicilio, con frecuencia un domicilio/taller o domicilio/despacho profesional. Esta fórmula de trabajo, que fue característica de los artesanos hasta la implantación de los sistemas industriales y la organización en grandes talleres o fábricas, ha perdurado en muchas profesiones liberales, sobre todo antes de que el crecimiento del aparato de provisión de servicios del Estado y las grandes compañías minimizase el volumen de profesionales cualificados autónomos. Las derivaciones del impacto del teletrabajo son grandes; entre otras afectará al mercado inmobiliario, el sistema de transporte, los servicios de hostelería y ocio y el comercio de las zonas en que abundan oficinas.

En la comparación internacional, España se encuentra por debajo de la media en frecuencia de teletrabajo en Europa, siendo los países del norte europeo quienes más utilizan esta fórmula de trabajo. Según Eurostat, las diferencias en el uso del teletrabajo según género en Europa no son grandes, es algo más frecuente entre varones, pero en algunos países esta diferencia es más acusada (Irlanda, Finlandia), o incluso es más frecuente entre las mujeres (Eslovenia). Sin duda depende de la estructura productiva del país, ya que ni la industria manufacturera, la agricultura, la hostelería o el turismo pueden ofrecer una parte sustancial de empleos a distancia, pero también depende de los hábitos y la cultura del trabajo de cada país. Algunos intentos de instalación de teletrabajo en España en la década de los 80 en instituciones académicas y de investigación, chocaron con la resistencia de las organizaciones sindicales, en las que estaban integrados los trabajadores de cara al público, (por ejemplo, mantenimiento, recepción, biblioteca o secretaría). Estos trabajadores se sentían discriminados si habían de cumplir un horario presencial del que los trabajadores intelectuales estaban exentos y frenaron el avance de este tipo de trabajo.

El trabajo a distancia ha crecido lenta y continuadamente desde el principio del siglo XXI, pero la pandemia lo ha catapultado. En julio del año 2008, un barómetro del Centro de Investigaciones Sociológicas detectaba un 3% de trabajadores que ya lo estaban haciendo, un 33% de trabajadores con empleo que, en caso de ofrecérselo su empresa, aceptarían trabajar desde casa, un 32% lo rechazarían, un 3% solo lo desearía algunos días a la semana y un 26% consideraba impropio la pregunta por no ser posible. Solamente el 3% dijo no saber o no respondió. ¿Que significaban, en realidad, estas cifras? La implantación era muy baja, los detractores tan numerosos como los que estaban a favor, y pocas medias tintas. No hubo grandes diferencias por género, pero las mujeres mostraron algo menos de interés por esta posibilidad que los hombres.

En 2019 la UE tenía un índice de teletrabajo del 5,3% y España del 4,8%, siendo Países Bajos y Finlandia (ambos con 14,1%) y Luxemburgo (11,6) los países con mayor índice de teletrabajo. El 22% de los trabajadores españoles creía posible asumir esa modalidad de trabajo al menos algunos días a la semana.

El teletrabajo también ha generado nuevos tipos de centros comerciales especializados en ofrecer servicios de comunicación, como el alquiler de despachos o unidades tecnológicas por horas, de los que los más frecuentes son los centros de copias y envíos de comunicación. No hay hotel que no disponga de un pequeño business center para permitir una mínima conexión laboral a sus clientes. Otra variedad de trabajo a distancia son las reuniones a puerta cerrada, muy intensivas, de ejecutivos o profesionales de rango alto y medio que se reúnen en un hotel o lugar apartado, lejos de las interrupciones y presiones de la vida cotidiana de la empresa, para intercambiar opiniones, estímulos y poner en común los logros y dificultades de su trabajo. Una especial variedad de este tipo de reuniones a distancia del lugar habitual de trabajo son los congresos y seminarios científicos, que llegan a congregarse miles de participantes en centros ubicados en otros países lejos de su lugar habitual de enseñanza o investigación. Aunque no sea el modo cotidiano de trabajo, sí forma una parte esencial del mismo. A los trabajadores que trabajan a distancia para las empresas hay que añadir el todavía pequeño pero creciente sector de la economía gig, (plataformas digitales especializadas en alguna pequeña porción del proceso de producción o consumo) que según un reciente informe de Randstad Research ha crecido un 30% entre 2016 y 2019 en todo el mundo y ya es la principal fuente de ingresos para el 2% de los adultos de la Unión Europea. Según el mismo informe, el proceso de digitalización favorecido por la pandemia afectará profundamente al 30% de los empleos en la OCDE.

Como resultado de la pandemia y las restricciones a la movilidad y la presencialidad, el teletrabajo y la robotización han cobrado enorme interés y cada día se publican noticias sobre nuevas entidades que incorporan en sus agendas el trabajo a distancia y el trabajo flexible o flexiworking. El IVIE, en base a datos del INE (EPA), concluye que durante los primeros meses de la pandemia el 34% de los que trabajaron utilizaron teletrabajo. Desafortunadamente las fuentes son poco homogéneas, por lo que las cifras que aparecen en diversos informes y noticias en los medios de comunicación no son comparables entre sí. Hay que preguntarse qué está detrás

de las cifras divulgadas por algunas entidades, ya que la creación de un clima de opinión tiene consecuencias positivas inmediatas sobre algunos tipos de negocios y refuerza la capacidad de negociación de algunas entidades y grupos sociales. Las cuestiones metodológicas son aburridas para el lector común y no se hace apenas mención de ellas, por lo que frecuentemente no es posible conocer cuestiones tan básicas como el tipo de universo al que representa una muestra ni los posibles sesgos que haya introducido el modo de obtener la información. En las muestras pequeñas, aunque a veces extensas en el sentido de aplicadas en varios países, se produce un sesgo porque generalmente sólo responden trabajadores muy afectados por el tema sobre el que se requiere información. Frecuentemente, sobre todo si quien hace la consulta es una entidad vinculada con el tema, colaboran más con el estudio quienes tienen una actitud positiva y propositiva que quienes se consideran perjudicados o indiferentes.

La perspectiva claramente dominante en los análisis del trabajo a distancia es la de las empresas, por ello se detienen sobre todo en las ventajas y desventajas que el teletrabajo tiene para el empresario y para el trabajador. El Banco de España ha participado en dos encuestas para obtener información sobre el impacto de la Covid-19 sobre las empresas. La primera en colaboración con el Instituto de Empresa Familiar (IEF) y Asociaciones Territoriales vinculadas, a 455 compañías de este tipo en toda España y la segunda exclusivamente por el Banco a todo tipo de empresas. Los resultados de ambas encuestas son a grandes rasgos coincidentes; en el 80% de las empresas ha aumentado el teletrabajo (92).

Debido a que el teletrabajo es una forma de organización laboral que propicia un tipo específico de negocio, son muchos los intereses que pueden sesgar este análisis, especialmente el eco o grado de divulgación que encuentran sus hallazgos. Es en este contexto en el que hay que interpretar cifras como el 82% de trabajadores partidarios del teletrabajo que han divulgado algunos medios de comunicación en base a una encuesta realizada por Colliers a raíz de la pandemia, o los titulares que han definido la incidencia del teletrabajo en España durante el confinamiento en torno al 35 %, sin aclarar suficientemente qué significa incidencia y creando la falsa impresión de que el 35% de los trabajadores españoles realizaron teletrabajo durante el confinamiento. Según el estudio de Randstad 'Flexibility at work' (87), el 58% de los trabajadores españoles consideraba antes del comienzo de la crisis que en su puesto disponía de todo lo necesario para poder trabajar desde casa y el 68,6% de los empleados quería teletrabajar, pero su empresa no se lo permitía.

En nada se parece el trabajo realizado durante una jornada normal (calidad, productividad, capacidad de supervisión) al realizado en condiciones forzadas e improvisadas para mitigar en lo posible los efectos de la falta de trabajo. Por aquello del vaso medio vacío o medio lleno, si se efectúa algún tipo de teletrabajo la mitad de los días de la semana laboral, tanto puede interpretarse que se hace teletrabajo como trabajo presencial, es una categoría mixta. El Instituto Valenciano de Investigaciones Económicas (IVIE), haciéndose eco de la EPA, estimaba que, según las ramas de producción, en 2020 sería posible realizar teletrabajo entre un mínimo 8% en los puestos de trabajo en la hostelería hasta un máximo del 36% en los servicios de no mercado, que están básicamente constituidos por los servicios públicos. En subsectores especializados como la intermediación financiera, esta cifra podría alcanzar el 45%. La capacidad de introducir teletrabajo no significa que de hecho se haga, por lo que las Comunidades Autónomas con mejores posibilidades teóricas (País Vasco, Madrid, Cataluña) no son las que tienen mejores índices reales.

92 / Artículos Analíticos, Boletín Económico. Escenarios macroeconómicos de referencia para la economía española tras el Covid-19. Banco de España. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.bde.es/ff/webbde/GAP/Secciones/SalaPrensa/COVID-19/be2002-art1.pdf>

El grado de aceptación de los trabajadores y las empresas se evalúa a menudo sin una sólida base empírica que lo apoye. Por ejemplo, se han difundido resultados del Informe Colliers (93), sin advertir que la encuesta sólo se refiere a algunos tipos de empleados de oficina. Las respuestas recibidas (3000) no corresponden a una muestra aleatoria, se han obtenido en proporciones no especificadas en veinticinco países. En cualquier caso, a falta de otras fuentes, son indicativas de la existencia de grupos de opinión. Según este mismo Informe Colliers, el 53% de los que respondieron consideraban que su productividad no había variado como consecuencia del teletrabajo, el 24% creía que su productividad había aumentado y otro 23% que había disminuido. En la prensa de Estados Unidos, el Informe se presentaba de modo más preciso que en España. Los hallazgos principales son los siguientes:

- 1.- En Estados Unidos, 45% de los americanos querrían trabajar desde casa uno o dos días a la semana.
- 2.- Globalmente (en el conjunto de los que respondieron a la encuesta) cuatro de cada cinco querrían trabajar en remoto uno o más días a la semana cuando termine la crisis del Covid-19.
- 3.- Entre quienes nunca antes habían trabajado en remoto, la cifra es también muy alta, 71%.
- 4.- La disponibilidad de un espacio propio para trabajar mejoraba mucho la concentración y su creatividad se duplicaba.
- 5.- La convivencia con compañeros de piso, niños, pareja e incluso mascota aumentaba la probabilidad de distraerse.
- 6.- El 58% consideraba que la conexión con los compañeros de trabajo la realizaba mejor desde la oficina que desde casa.

El lugar en que se ha realizado preferentemente el trabajo durante la época de confinamiento es un tema en el que pocos estudios se han detenido. Según una encuesta realizada por Randstadt (87) varía mucho según las condiciones sociodemográficas del trabajador, siendo mayor el nivel de satisfacción entre los trabajadores que han podido realizarlo en un espacio propio, acotado y separado del resto del domicilio. Sin embargo, muchos trabajadores no disponen de un espacio propio para realizar el teletrabajo y tienen que hacerlo desde el salón familiar, que es la segunda opción preferida, o desde el dormitorio o la cocina. Los datos no son concluyentes respecto al nivel de productividad y grado de concentración obtenido en el trabajo cuando se realiza desde casa. Algunos trabajadores manifiestan que les ha sido más difícil concentrarse, y esto lo dicen con mayor frecuencia quienes tienen hijos pequeños a su cargo, o viven con otras personas con las que comparten el piso. O, simplemente, cuando se sienten obligados a atender las demandas de los demás convivientes en el hogar. Como la disponibilidad de espacio va ligada a la capacidad económica, son los grupos de mayor capacidad adquisitiva y nivel de cualificación quienes sufren menos el estrés provocado por la necesidad de retener para sí mismos un espacio que anteriormente se dedicaba a otras funciones o por otros miembros de la familia.

93 / Folgado, A. El mercado inmologístico, el mejor frente al Covid19 en el primer semestre de 2020. Colliers International. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www2.colliers.com/es-ES/News/Informe_inmologistico_15_2020

5.4.6. Los márgenes de crecimiento del teletrabajo: ventajas y desventajas para los trabajadores y los empleadores

Si el trabajo presencial es imposible o muy difícil, el teletrabajo es la única opción, y así puede reconocerlo la legislación. Eso no significa que sea la única ni la mejor opción cuando desaparezcan las condiciones, en este caso la pandemia, que hacían inviable la presencialidad.

En el teletrabajo se han depositado desde hace varias décadas unas expectativas excesivas, sobrevalorando las ventajas que tiene para el trabajador y para la empresa y haciendo al mismo tiempo una valoración demasiado ligera de las desventajas. En este clima de opinión bastante generalizado es ilustrativo el Diccionario enciclopédico de estrategia empresarial de F. J. Manso Coronado (94). El autor concluía que con el teletrabajo la productividad aumenta entre el diez y el cuarenta por ciento, lo que sin duda es un dato que anima a las empresas a instalar este tipo de organización laboral. Respecto a los trabajadores, presentaba asimismo una visión muy optimista, concluyendo que mejora la flexibilidad en el trabajo y la convivencia familiar. Sin embargo, no presentaba evidencias empíricas para sus conclusiones.

El Informe publicado por el Banco de España tras el inicio de la pandemia (95), basado en un exhaustivo análisis de la EPA, concluye que el teletrabajo todavía es una forma de trabajar poco utilizada en algunas ramas de actividad que podrían beneficiarse de los avances tecnológicos, como las manufacturas, la Administración Pública, el transporte y el almacenamiento, las actividades administrativas, el comercio y otros servicios. Los avances de la última década se refieren sobre todo a la utilización ocasional del teletrabajo, pero no a su implantación como forma de trabajo preferente. El Informe estima, siguiendo una metodología de desagregación por ocupaciones similar a la utilizada por Dingel y Neiman (96) para Estados Unidos, que el 30 % de los ocupados en la economía española podría teletrabajar, al menos ocasionalmente, por lo que aún existe un amplio margen de mejora en el uso de esta modalidad de trabajo, llegando esta cifra hasta el 60% de los trabajadores cualificados. En cualquier caso, su distribución sería muy heterogénea, tanto territorialmente como según juventud de los trabajadores, ramas de producción y ocupaciones.

El teletrabajo significa condiciones muy diferentes para los autónomos, que frecuentemente trabajan en su propio domicilio y son los mayores usuarios del teletrabajo, que para los asalariados. Los trabajadores cualificados, con contrato indefinido, que trabajan en empresas de tamaño medio (más de cincuenta trabajadores) o que tienen una edad madura utilizan el teletrabajo más que los restantes. No es una transformación que pueda improvisarse, por parte de la empresa requiere inversiones importantes en equipo y formación. Los puntos más difíciles de llegar a acuerdos con los trabajadores son los horarios, la coordinación y supervisión, y el reparto de los gastos ocasionados por el trabajo desde casa.

Un estudio reciente del CIS (diciembre 2020) muestra que el porcentaje de trabajadores con empleo que utiliza actualmente el teletrabajo es 26%, frente al 6% antes de la covid. La mayoría lo utilizan diariamente (65%) y el resto algunos días al mes. La mayoría (78%) están satisfechos con el nuevo modo de trabajar (84% los hombres, 73% las mujeres). El teletrabajo es ahora ligeramente más frecuente entre las mujeres y también la insatisfacción es algo más frecuente entre mujeres. La causa de insatisfacción más citada por todos los trabajadores es la dificultad de coordinación. Los hombres ponen más énfasis en que no se respetan los horarios, en tanto que las mujeres destacan el aumento de la carga de trabajo y el sentimiento de aislamiento y soledad.

94 / Manso Coronado, F. J. Diccionario enciclopédico de estrategia empresarial. Ediciones Díaz de Santos. 2003

95 / Anghel, B., Cozzolino M., Lacuesta, A. Dirección General de Economía y Estadística. El teletrabajo en España. Boletín Económico Banco de España. 2020. [file://svm-vdipro/vdi_users_1\\$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf](file://svm-vdipro/vdi_users_1$/51128731F/Downloads/be2002-art13.pdf)

96 / Dingel, J., Neiman, B. How Many Jobs Can be Done at Home? NBER. 2020; 26948. Disponible en: https://bfi.uchicago.edu/wp-content/uploads/BFI_White-Paper_Dingel_Neiman_3.2020.pdf

5.5. Publicación científica urgente: los cambios en la comunicación científica

Autores: Elea Giménez y Antonio Lafuente

Ante la sobreabundancia de prepublicaciones y publicaciones y la necesidad de contar de manera inmediata con evidencias y resultados de investigación fiables (#C19RapidReview), se han podido detectar en estos meses, al menos, tres tipos de reacciones e innovaciones en la comunicación científica: la de la propia comunidad académica, la de la comunidad editorial y la de especialistas en Inteligencia Artificial (IA), tecnologías semánticas y recuperación de información.

5.5.1. La autocorrección en la ciencia

Más de una veintena de artículos sobre COVID19 han sido retractados según The Retraction Watch (97). Algunas de las retractaciones se han producido en revistas muy prestigiosas del área – The Lancet y The New England Journal of Medicine, lo que ha provocado que se cuestionara nueva y enérgicamente el sistema de revisión por expertos (peer review). Este sistema representa el primer filtro y la validación por parte de especialistas de los contenidos de un artículo. En realidad, las críticas a este proceso han existido siempre, pero en esta ocasión, por el impacto social de la pandemia, han traspasado la frontera de la comunidad científica alcanzando la esfera pública a través de los medios de comunicación. La propia comunidad científica ha reivindicado durante la pandemia la necesidad de velar por la calidad de los contenidos, su solidez, antes de la publicación. En este tema, se identifican posiciones para todos los gustos. Vincent Larivière, un especialista en estudios de la ciencia llegaba a afirmar en Twitter “If peer review was a drug, it wouldn’t hit the market as we have not clear view of the pros, while we know plenty of adverse effects.” (@lariviev). Otros defienden el método, aceptando las eventuales limitaciones. Tal y como lo ven algunos expertos, estas retractaciones son la muestra de que la comunidad científica cuida constantemente de los resultados que se producen y se autocorriges. El peer review no acaba cuando se publica un artículo. Implica un primer control sobre los contenidos, que se produce dentro del equipo editorial de una revista, y con el peso específico de dos o tres evaluadores para cada artículo. Naturalmente, no es un proceso exento de errores. Pero allí donde falla el sistema está la propia comunidad académica que detecta fallos, identifica carencias y descubre debilidades.

Por otra parte, no es solo que los ojos de los académicos estén alertas ante lo que se publica. La publicación científica forma parte de un complejo ecosistema, en el que cada vez hay más herramientas y prácticas científicas recomendadas que permiten incrementar las garantías sobre lo que se publica. Una de ellas, especialmente relevante en estos días, es la vinculación de un artículo a datos abiertos en los que se basa y su cumplimiento de los principios FAIR (Findable, Accesible, Interoperable, Reusable).

97 / Retraction Watch. Duke engineering prof corrects seven papers for failures to disclose startup he co-founded. [Internet]. 2020. Disponible en: https://bfi.uchicago.edu/wp-content/uploads/BFI_White-Paper_Dingel_Neiman_3.2020.pdf

5.5.2. Las reacciones de la comunidad editorial

Más allá de los naturales llamamientos por parte de las asociaciones de editoriales para asegurar la calidad y la agilidad en la evaluación de originales, han sido especialmente destacadas las iniciativas colaborativas entre editoriales. Se ha visto que la solución al problema de contar con “fast-track articles”, pasaba por compartir procesos y recursos. También por crear vasos comunicantes entre estructuras que antes no estaban comunicadas, precisamente por cuestiones de mercado, de competencia entre revistas. Acelerar las revisiones de los artículos y facilitar el intercambio de informes de revisión entre revistas han sido fórmulas para garantizar revisiones rápidas, pero con garantías. Pero si ha habido un foco de interés en esta época de pandemia, que además ha marcado un cambio en la comunicación científica, han sido los servidores de prepublicaciones como MedRxiv y BioRxiv. Con un crecimiento imprevisto e inundados de artículos (5071 medRxiv, 1317 bioRxiv) han tenido que comenzar a filtrar, rechazando de partida algunos artículos y derivándolos a revistas científicas para que los trabajos pasaran por los correspondientes procesos de revisión. Eso hizo bioRxiv con los estudios predictivos basados en cálculo computacional. Y es que el riesgo de hacer públicas investigaciones no contrastadas puede causar mucho daño.

Al margen de la gestión de los repositorios de prepublicaciones son destacables las nuevas iniciativas entre editoriales, por cuanto cambian las dinámicas de lo editorial. PreReview es un ejemplo: una plataforma que permite a cualquier investigador identificado mediante su ORCID solicitar la revisión de una prepublicación. Esa petición será atendida por toda una red de evaluadores que se han comprometido a realizar evaluaciones rápidas, basadas en un cuestionario estructurado y que conducen a decidir si ese texto debe pasar a revisión por expertos, ya en el marco de una revista científica. Así se crea el vaso comunicante, pues se produce un trasvase de textos desde los servidores de prepublicaciones a las revistas científicas, impulsado por los propios investigadores. Es una iniciativa que trasciende a los sellos editoriales particulares. Se trata de una acción editorial conjunta, infrecuente en un mercado tan competitivo como el de la edición académica. Merece la pena detenerse en el hecho, observar cómo la gobernanza de la ciencia se modifica en parte, sale un poco del radio de acción de las grandes editoriales académicas y reposa un poco más en las necesidades reales de la comunidad académica, en la acción colectiva editorial, en los principios de la ciencia abierta y, desde luego, en los grupos y entidades que promueven la integridad de la investigación y las nuevas formas de evaluación científica, todo ello muy relacionado entre sí.

5.5.3. Colaboración internacional, intercambio de datos e IA aplicada a corpus: la tríada para manejar grandes corpus de literatura científica

La Inteligencia Artificial se ha mostrado como una aliada clave en el tratamiento de grandes corpus de textos científicos, en la búsqueda sobre ellos para localizar datos, hallazgos relevantes o asociaciones entre temas. Ha permitido de algún modo ordenar y filtrar entre el maremágnum de literatura científica que se ha producido durante la pandemia. Un desarrollo anunciado por Nature, Scite.ai (98), permite ver la red de citas que recibe una prepublicación, ya sea para validarlo ya sea para refutarlo, ayudando así a discernir entre lo que puede ser especialmente valioso y lo que no. Lo abierto, ya sean textos, datos o citas se revelan como críticos en la comunicación científica actual. Son bases también del trabajo realizado por los equipos de Semantic Scholar y el Instituto Allen: están compartiendo miles de textos científicos aunados en el corpus CORD-19 (COVID19 Open Research Dataset). Equipos de IA de todo el mundo desarrollan herramientas para responder a preguntas de la

98 / Scite_. Search over 600m Smart Citations [Internet]. 2020. Disponible en: <https://scite.ai/>

comunidad científica que pueden ser respondidas a partir del análisis de ese inmenso corpus. Uno de ellos ha sido el grupo Ontology Engineering Group (Universidad Politécnica de Madrid), que ha desarrollado un buscador terminológico para contribuir a esta tarea (99).

Estas aplicaciones, que han constituido una solución ante la avalancha de publicaciones científicas, hacen pensar de algún modo que la ciencia abierta ha acabado de arraigar con la COVID19. Ya no basta, además, con disponer de literatura científica y datos en abierto. Su estructura y su marcado semántico son esenciales para poder analizar y encontrar aquello que la comunidad científica –y la sociedad– quieren encontrar. Muchas grandes editoriales y productores de contenidos de perfil internacional lo tienen claro desde hace tiempo y han afrontado con determinación su transformación digital. De ello depende, por ejemplo, que recibamos con puntualidad lo que publican, que lo encontremos fácilmente y bien posicionado en buscadores o que puedan ofrecer contenidos de manera inmediata. Así ha sucedido durante la pandemia: la comunidad académica ha podido acceder a miles de artículos científicos para su consulta, pero también para su tratamiento mediante técnicas de minería de datos.

De la transformación digital de las editoriales seremos beneficiarios todos los académicos, tanto para el acceso a la literatura científica y a los datos, como para su uso con fines de investigación. Pero es necesario considerar un factor crítico, relacionado con el hecho de que la comunicación de la ciencia es multilingüe. La mayoría convenimos en que el inglés es necesario para difundir, hacer visibles e intercambiar resultados de investigación con académicos de todo el mundo. Eso está fuera de toda duda. Sin embargo, tanto para la comunicación entre especialistas dentro de un país o de una región, como para la comunicación con la sociedad, las lenguas nacionales y locales son necesarias. Por ello, además de admirar y valorar las innovaciones que se están produciendo en la comunicación científica, debemos preguntarnos hasta qué punto esas transformaciones pueden darse y/o proponerse en las estructuras editoriales de nuestro país o del conjunto de países de habla hispana. Apenas ha habido artículos científicos en español sobre covid19 en revistas científicas de nuestro país. Este hecho se relaciona con que los artículos generados por investigadores españoles en Virología, Epidemiología, etc. han sido enviados a revistas internacionales. La ciencia producida en español, los nuevos hallazgos o los nuevos datos no se han publicado en revistas científicas nacionales sino en medios de comunicación generalistas y más especializados, como SINC o The Conversation. Los ritmos de evaluación, la publicación de números cerrados que no permiten la publicación según finaliza la evaluación, la falta de dinamismo en redes, lo “estático” de las estructuras editoriales o los formatos de los contenidos son algunos de los factores que han influido en esta situación. Pero al mismo tiempo cabe preguntarse de qué forma la comunidad académica y editorial española participan en las redes internacionales que se organizan para agilizar la evaluación y mejorar la disponibilidad de contenidos científicos rigurosos. ¿Participamos en las infraestructuras y organizaciones internacionales? ¿qué implica eso para la comunicación científica en español? ¿debe la comunidad iberoamericana participar más activamente o proponer sistemas cooperativos y colectivos para afrontar el desafío de comunicar la ciencia en español?

Quizá debería haber un mayor compromiso de la comunidad académica por cuidar la comunicación científica en español, como una derivada más de la difusión de su actividad. Pero también debería haber una reflexión colectiva, seguida de acciones, por parte las instituciones de política científica y lingüística para que las estructuras editoriales de nuestro país pudieran afrontar una verdadera transformación digital y lograr así que los contenidos científicos en español puedan ser versátiles, valiosos y visibles para la comunidad académica hispanoblante y para nuestras sociedades.

99 / IA & COVID-19. Aplicando técnicas de Inteligencia Artificial sobre artículos científicos relacionados con el COVID-19. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://oeg-upm.github.io/covid19/>

5.6. Proyectos en la temática IMPACTO que se desarrollan en el CSIC

PROYECTOS

IP/CENTRO

Matilde Cañelles (IFS)

ANÁLISIS CIENTÍFICO, FILOSÓFICO Y SOCIAL DEL COVID19: REPERCUSIÓN SOCIAL, IMPLICACIONES ÉTICAS Y CULTURA DE LA PREVENCIÓN FRENTE A LAS PANDEMIAS [1]

IMPACTO

El proyecto busca conocer el impacto de la pandemia en la sociedad atendiendo para ello a los dilemas éticos asociados.

A través de un análisis multidisciplinar desde un punto de vista biológico, etnográfico y filosófico, se analizan los aspectos éticos relacionados con los efectos de las medidas adoptadas por las autoridades, con limitaciones de las libertades individuales, y la percepción de la pandemia por parte de la población, incluyendo la percepción de los españoles a las vacunas.

Con el fin de que la población tenga acceso a una información expuesta de manera clara, se ha elaborado el 'Diccionario Filosófico de covid-19: Nuevas perspectivas para viejos conceptos'.

IP/CENTRO

Eloisa del Pino (IPP)

Diseño de mecanismos de coordinación entre la política sanitaria y otros sectores de política pública para agilizar la respuesta a las crisis a partir del estudio de caso de las relaciones entre el sistema sanitario y la atención institucionalizada a mayores en contexto de pandemia en España y en Europa(Acrónimo: Mc-COVID19) [1]

A lo largo de esta investigación se han analizado los mecanismos de coordinación entre el sistema sanitario y el social para la atención de la población mayor institucionalizada, tanto en España como en otros países europeos (UE-15) en un contexto de crisis estructural del modelo y con graves consecuencias sobre la salud pública. Destaca la coordinación de un informe que recoge las dificultades aparecidas en la gestión de la COVID-19 en las residencias, e identifica un conjunto de recomendaciones y buenas prácticas tanto institucionales como organizativas para mejorar la gestión de las residencias de personas mayores, uno de los colectivos más perjudicados por la Covid-19.

IP/CENTRO

Diego Ramiro y Vicente Rodriguez (IEGD – CCHS)

Entornos de las personas mayores, protectores en situaciones de emergencia sanitaria (COVID-19) [1]

Centrado en las residencias de personas mayores, este estudio tiene un doble objetivo: elaborar un censo de las residencias y conocer cómo han afrontado el confinamiento las personas mayores durante la primera ola de la pandemia. Teniendo en cuenta que en España no tenemos un censo oficial de residencias ni de residentes, han realizado una extensiva recogida de datos que se publicaron en diciembre, en 2020: había 384.567 plazas en residencias de personas mayores de las que 312.753 estaban ocupadas. Y se estima que casi 25.000 de los residentes en estos centros han fallecido desde la primera ola por la covid-19 o por síntomas compatibles (entre el 7 y el 8%). Además, a través de una encuesta realizada a quienes viven tanto dentro como fuera de las residencias, se analizarán las consecuencias derivadas del confinamiento.

PROYECTOS

IP/CENTRO

**Teresa Cuervo e Ignacio Oteiza
(IETCC)**

**Proyecto sobre confinamiento social
(COVID-19), vivienda y habitabilidad
(COVID-HAB) [1]**

IP/CENTRO

José Luis Pelegrí (ICM)

**CLIMATE-COVID19: Cross-analysis of
climatic and COVID19 data [1]**

IMPACTO

El objetivo del estudio es evaluar el impacto de la pandemia en las condiciones de habitabilidad de las viviendas.

A través del binomio hogar (convivientes) y vivienda (el espacio físico doméstico) pretenden desentrañar el día a día en los hogares, conocer el grado de resiliencia de las viviendas, observar las diferencias entre hábitats urbanos y rurales o entre los diferentes barrios de una ciudad.

Mediante una plataforma online se han completado más de 1.800 encuestas y se han recogido más de 600 fotografías de viviendas y testimonios escritos. Los datos preliminares revelan el parque de viviendas español es, en general, muy antiguo y necesita una importante rehabilitación, sobre todo, en cuestiones de aislamiento general. El confinamiento ha tenido, además, un papel clave la conformación del núcleo familiar. Ha determinado no solo el comportamiento de los individuos sino también la percepción subjetiva de los espacios domésticos y de los recursos disponibles.

Descifrar las conexiones entre las condiciones climáticas y el desarrollo y expansión de la pandemia del COVID19, supone un gran reto. En esta investigación

utilizarán datos oceanográficos y atmosféricos conjuntamente con los datos de salud de la pandemia para estudiar las correlaciones entre la expansión del SARS-CoV-2 y las condiciones climáticas. El objetivo es identificar como el clima modula las condiciones ambientales que pueden favorecer o inhibir la persistencia y expansión del SARS-CoV-2. La principal novedad de este enfoque yace en la preparación de los datos climáticos (promediados sobre escalas espaciotemporales de incidencia en la expansión local del virus) y su análisis conjunto con los datos validados de salud, incluido el índice reproductivo (normalizado considerando densidad de población y medidas de distanciamiento).

PROYECTOS

IP/CENTRO

José David Barberá (INGENIO)

Covid-19 international comparative research and rapid knowledge exchange hub on diagnostic testing systems [6]

IP/CENTRO

Javier Moscoso (IH)

Nuevas redes de solidaridad en la COVID-19: comunidades emocionales, activismo de base y ayuda mutua [10]

IMPACTO

La detección mediante test diagnósticos y el rastreo han sido claves en las estrategias adoptadas por las autoridades.

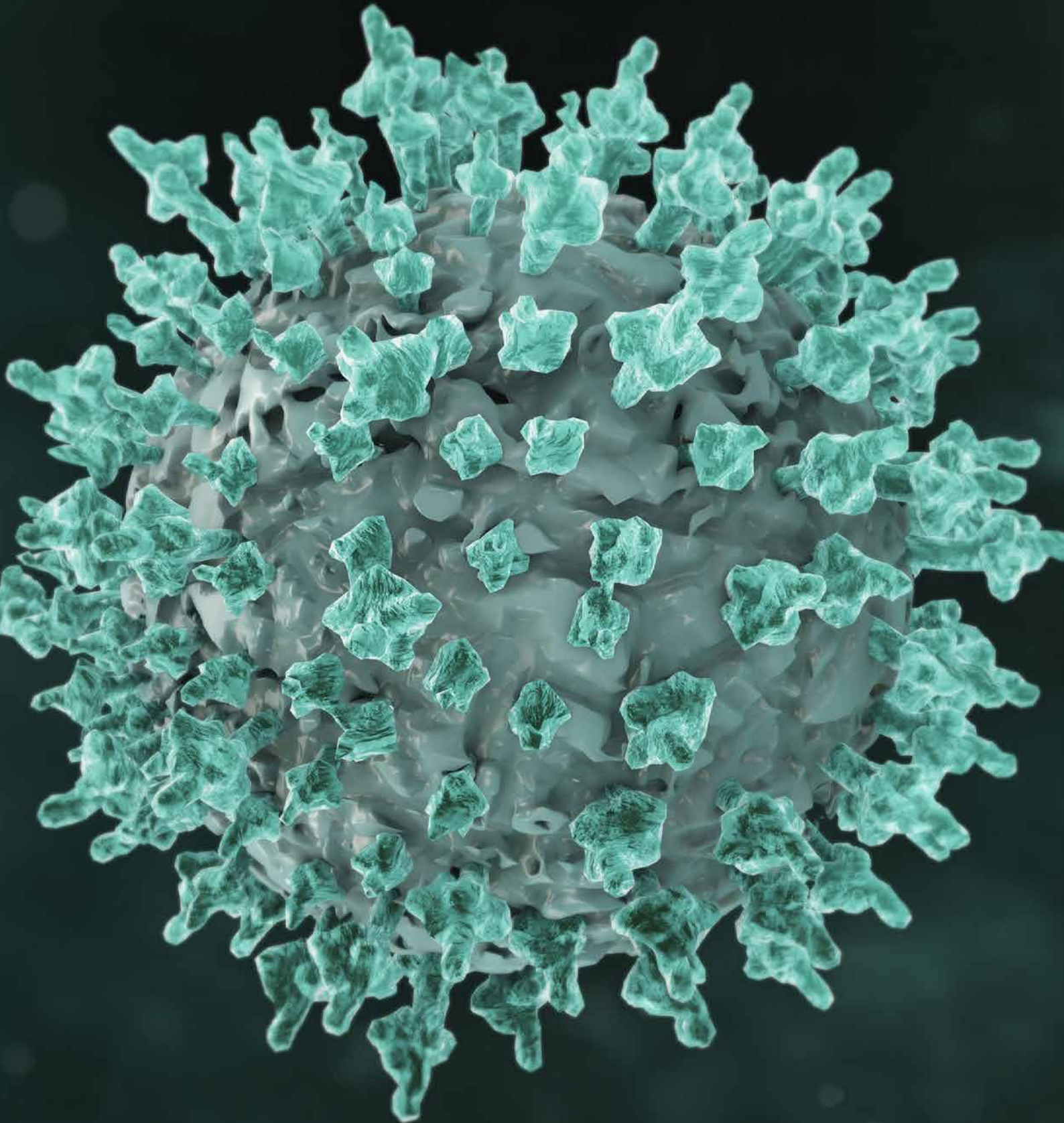
El proyecto analiza los sistemas nacionales de diagnóstico en seis países: España, Reino Unido, Irlanda, Alemania, Corea del Sur y Sudáfrica.

El estudio emplea el marco FTTIS, siglas de Find (Encontrar), Test (Testar), Trace (Rastrear), Isolate (Aislar) y Support (Apoyar). A partir de las experiencias en cada país buscan determinar cuáles son las mejores prácticas que pueden realizarse tanto en el diseño de los sistemas de detección como en su aplicación para la toma de decisiones en las políticas sanitarias.

La crisis económica derivada de las medidas de distanciamiento social y los confinamientos decretados en numerosos países ha aumentado las desigualdades raciales, de género y económicas y ha tenido un fuerte impacto en las enfermedades crónicas, el abuso doméstico y la violencia de género. Este es el punto de partida de un proyecto que analizará la aparición, en España y América Latina, de nuevas formas de solidaridad comunitaria para afrontar estos problemas, poniendo de relieve el papel que el activismo de base y las comunidades emocionales han desempeñado en la formación de esas redes de ayuda mutua. Se prestará una atención especial a las iniciativas dirigidas a grupos vulnerables (ancianos, niños, personas sin hogar, habitantes de favelas) y el conocimiento adquirido se trasladará a diversos soportes con el fin de facilitar información útil a las autoridades político-sanitarias y a otros agentes sociales.

FINANCIACIÓN: [1] CSIC; [2] ISCIII; [3] FONDO SUPERA COVID; [4] AYUDAS CNB; [5] CDTI; [6] ESRC, Gran Bretaña; [7] Junta Castilla y León; [8] Unión Europea; [9] Caixa Impulse; [10] Fundación BBVA; [11] Junta de Andalucía; [12] Gobierno de Cantabria; [13] Agencia Valenciana de Innovación; [14] Empresas participantes

6. TRANSFERENCIA EN TIEMPOS DE COVID-19



TRANSFERENCIA EN TIEMPOS DE COVID-19

Autores: Angela Ribeiro, Javier Maira, Javier Etxabe, Ana Sanz

En la Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento (VATC) llevamos trabajando desde el primer momento con los grupos de investigación que se han dedicado durante ya casi un año a luchar desde los laboratorios contra la pandemia ¿Cuál ha sido nuestra labor? La VATC se divide en cuatro grandes unidades: 1) Protección de Resultados, 2) Comercialización, 3) Contratos y 4) Apoyo a la puesta en marcha de spinoffs. El trabajo coordinado de estas 4 unidades ha permitido que a día de hoy hayamos trabajado en el marco de distintas estrategias de transferencia con más de 44 tecnologías para luchar contra la COVID-19 que han surgido de los laboratorios del CSIC.

Entre estas tecnologías podemos encontrar un nuevo material para filtros de mascarillas sanitarias basado en nanofibras (1) que, a través de un contrato de explotación de la patente, permite a una empresa spinoff del CSIC, Bioinicia, la fabricación y distribución de mascarillas sanitarias FFP1, FFP2 y FFP3 y quirúrgicas. Las mascarillas, hechas de nanofibras, aportan una filtración mecánica, que contrasta con la filtración electrostática de las mascarillas más tradicionales que pierde propiedades con el uso debido a que la humedad de la respiración disipa las cargas que atrapan los aerosoles. El contrato de explotación suscrito por el CSIC responde al decálogo establecido en el CSIC a mediados de 2020 que concreta las condiciones para transferir las tecnologías del CSIC relacionadas con la COVID-19. Estas normas se establecen debido a la crisis sanitaria y la importancia que tiene en este contexto que las tecnologías desarrolladas por el CSIC contra el virus SARS-CoV-2 lleguen con rapidez a la sociedad y en condiciones razonables para los diferentes sistemas de salud.

Otro caso de éxito, lo encontramos en los test de anticuerpos con una fiabilidad de casi el 100% y disponibles en el mercado desde diciembre del año pasado (2). Producido por la empresa Immunostep, el test se basa en proteínas del virus que generan una fuerte producción de anticuerpos y por tanto permite conocer si se ha estado en contacto con el coronavirus y se está inmunizado. Entre otros usos más evidentes, puede jugar un papel clave en el seguimiento de la población vacunada. El test se presenta en formato kit ELISA con todos los reactivos para revelar la presencia de anticuerpos en la sangre del paciente. Se realiza en laboratorio y ofrece resultados en unas dos horas. Con Immunostep se firmó una licencia de explotación en no exclusividad.

En otros casos, la transferencia de resultados de investigación ha venido de la mano de una colaboración de gran impacto como la mantenida con el grupo de ingeniería y tecnología SENER (3), para trabajar conjuntamente en un sistema de control que disminuya el riesgo de contagio por SARS-CoV2. Este sistema consiste en un método de captación e identificación del virus en el aire, desarrollado en el CSIC, que incorpora inteligencia artificial para garantizar una ventilación adecuada en interiores, como hospitales, aeropuertos, estaciones de metro y centros educativos, entre otros.

1 / CSIC (2020) Llegan al mercado las mascarillas sanitarias con nanofibras desarrolladas por el CSIC. Disponible en: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/llegan-al-mercado-las-mascarillas-sanitarias-con-nanofibras-desarrolladas-por>

2 / CSIC (2020) Llega al mercado el test de anticuerpos de Covid-19 del CSIC con una fiabilidad de casi el 100%. Nota de prensa. CSIC Comunicación. Disponible en: https://www.csic.es/sites/default/files/17diciembre2020_test_anticuerpos_csic_immunostep.pdf

3 / CSIC (2020) El CSIC y la empresa SENER buscan un sistema de gestión del aire para reducir el contagio por coronavirus en interiores. Disponible en: <https://www.csic.es/en/node/1261384>

En el área de los antivirales y tratamientos, se han mantenido múltiples reuniones para analizar con distintos equipos médicos nacionales e internacionales la conveniencia de poner en marcha ensayos clínicos de reposicionamiento de fármacos. Asimismo, se ha contactado con los laboratorios que fabrican los compuestos seleccionados. Como resultado, en breve se lanzarán dos ensayos clínicos relacionados con compuestos que previamente se han experimentado in vitro.

Las vacunas son otro de los ámbitos en los que la VATC ha trabajado coordinadamente con los investigadores en los últimos meses (4). Desde auspiciar las colaboraciones con distintas empresas a través de, primero acuerdos de confidencialidad y MTAs (Material Transfer Agreement) y luego, contratos de I+D o de apoyo tecnológico; pasando por definir y lanzar contratos para la realización de servicios como los test preclínicos en hámsteres y macacos, o la contratación de CROs; hasta participar en la elaboración del protocolo de ensayos clínicos.

Han sido meses de intenso trabajo que a finales de 2020 ya habían dado lugar a la solicitud de 17 patentes prioritarias directamente relacionadas con la COVID-19, aproximadamente el 11,5% del total de patentes solicitadas por el CSIC en ese periodo. Asimismo, se firmaron 135 contratos relacionados con la COVID-19, aproximadamente el 12% de los contratos firmados por el CSIC en 2020.



4 / CSIC (2021) El CSIC trabaja en tres prototipos de vacuna para la covid-19. Disponible en: <https://www.csic.es/en/node/1263292>

The image features a 3D rendering of several coronavirus-like particles. The largest particle is in the upper left, with a smaller one in the upper right, and two more in the lower half. The particles are covered in characteristic surface spikes. The background is a smooth gradient from light purple at the top to a darker blue-purple at the bottom. The text is centered over the largest particle.

7. DIVULGACIÓN Y COMUNICACIÓN DESDE LA PLATAFORMA SALUD GLOBAL

DIVULGACIÓN Y COMUNICACIÓN DESDE LA PLATAFORMA SALUD GLOBAL

Autores: Abel Grau y Ana Arenillas

La pandemia de COVID-19 ha suscitado un interés sin precedentes por la ciencia y por la forma en que se desarrolla el proceso de la investigación, desde el conocimiento básico que se genera en el laboratorio, con sus avances de prueba y error, hasta la correa de transferencia que traslada ese conocimiento al mercado, convertido en productos y servicios innovadores. La irrupción del coronavirus SARS-CoV-2, desconocido hasta hace poco más de un año, ha obligado a los organismos públicos de investigación a hacer un esfuerzo de comunicación y divulgación para trasladar a la sociedad sus conocimientos y sus avances.

El CSIC tiene entre sus principales funciones, junto a la ejecución de la investigación, la tarea de comunicar y divulgar su actividad investigadora (artículo 5 de su Estatuto). En consonancia con la Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación (14/2011), que en su artículo 38 estipula: "Las Administraciones Públicas fomentarán las actividades conducentes a la mejora de la cultura científica y tecnológica de la sociedad a través de la educación, la formación y la divulgación", la Plataforma Salud Global ha incluido una temática específica de comunicación y divulgación, con una actividad transversal como nexo de unión entre el resto de temáticas.

La pandemia de covid-19 ha transformado y acelerado el trabajo de los científicos a nivel global y en paralelo la comunicación de ese trabajo ha multiplicado la información científica que llega a la sociedad. En medio de la avalancha de datos resulta imprescindible contar con fuentes de información autorizadas que suministren conocimiento. En este contexto, los organismos de investigación deben desempeñar más que nunca su función como referentes de la información científica.

A través de esta temática, la Plataforma Salud Global ha elaborado informes científicos, notas de prensa, reportajes, entrevistas, tribunas de expertos y videonoticias, además de ciclos de webinarios con especialistas, newsletters, un máster propio y una revista monográfica sobre la actividad del organismo dedicada al SARS-CoV-2. Se trata de un conjunto de contenidos dirigidos tanto a la comunidad científica como a la sociedad en general, con el propósito de lograr que tanto los medios como la ciudadanía cuenten con información rigurosa y actualizada sobre la investigación de la covid-19.

La estrategia de comunicación de la Plataforma Salud Global ha apostado firmemente por la difusión a través de las redes sociales como Twitter, Facebook, Instagram, LinkedIn y Youtube. En el ecosistema de la comunicación, los medios son los intermediarios para hacer llegar la información científica a la sociedad de forma rigurosa y contrastada, pero las redes sociales ofrecen un canal directo de comunicación entre las instituciones, como fuente validada, y los ciudadanos. Es una vía más para retornar a la sociedad el esfuerzo que realiza al invertir en investigación, desarrollo e innovación.

A continuación, se describen algunas de las actividades realizadas.

Publicación de informes y guías científicas

- Gestión de las residencias (1)
Este informe identifica los problemas surgidos en la gestión de la crisis tanto en el nivel institucional como en el nivel organizativo, los planes de preparación, estrategias de seguridad, protocolos y planes de contingencia, la coordinación intergubernamental e intersectorial, la capacidad de respuesta, la relación entre los dispositivos de prestación de servicios del sistema sanitario y el sistema de atención a las personas en situación de dependencia.
- Ventilación en las aulas (2)
Este informe ha conseguido una gran distribución en el ámbito educativo, así como entre otros espacios cerrados con características similares, como una herramienta que facilitar la comprensión de la sociedad para reducir las probabilidades de contagio de Covid-19 por vía aérea. Explica estrategias y posibles soluciones y proporciona las herramientas para determinar si las condiciones de ventilación alcanzadas son adecuadas. Es aplicable a otros tipos de espacios interiores, como oficinas u otros edificios de uso público.
- Riesgo de contagio en espacios destinados al baño (3)
Hace una recopilación exhaustiva de distintos espacios destinados al baño (playas, ríos, lagos, spas, saunas y piscinas) y otras actividades acuáticas, en relación a los riesgos de contagio. No trata de definir las condiciones necesarias de utilización (con este fin se debería hacer un estudio en mayor profundidad, incluyendo toma de muestras y análisis de los resultados), sino que se resume el estado del arte de lo que se describe en la literatura científica y avalado por la opinión de los investigadores firmantes.
- Transmisión por aerosoles (4)
Recoge las posibles vías de transmisión del SARS-CoV-2, centrándose en la importancia y evidencia de la transmisión por aerosoles. Además de exponer de forma sencilla medidas que pueden resultar eficaces para reducir el riesgo.
- Diversidad genética del virus durante la pandemia (consorcio Seq-COVID) (5)
Muestra el mapa de la diversidad genómica del SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, durante los primeros tres meses de la epidemia (de febrero a abril), es decir, el periodo denominado como primera ola, y la actualización constante de la vigilancia genómica está siendo liderada por el consorcio Seq-COVID ([SeqCOVID – Epidemiología genómica del SARS-CoV-2 en España \(csic.es\)](http://seqcovid.csic.es)).

1 / Del Pino, E. (2020) La Gestión Institucional y Organizativa de las Residencias de Personas Mayores durante la COVID-19: dificultades y aprendizajes. Accesible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/220460>

2 / Minguillón, M. C. et al (2020) Guía para ventilación de las aulas CSIC. Accesible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/221538>

3 / Allende, A. et al (2020) Informe sobre transmisión del SARS-CoV-2 en playas y piscinas. Accesible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/210734>

4 / Alcamí, A. et al (2020) Informe científico sobre vías de transmisión de SARS-CoV-2. Accesible en: https://pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/wp-content/uploads/2020/11/Informe_Aerosoles_COVID_MCienciaInnov.pdf

5 / Comas, I. et al. (2020) INFORME Proyecto COV20/00140 "UNA PERSPECTIVA GENÓMICA DE LA PANDEMIA: LECCIONES EN SALUD PÚBLICA". Accesible en: http://seqcovid.csic.es/wp-content/uploads/2020/10/2020-INFORME_SeqCOVID_V1.4_CSIC-IC.pdf

- Una visión global de la pandemia COVID-19 (6)
Este informe, elaborado desde la PTI Salud Global, presentó, por una parte, el conocimiento actual a nivel global desde las 5 temáticas que forman la Plataforma Interdisciplinar sobre la pandemia, y se basó en las publicaciones e informes científicos y técnicos publicados hasta el momento, y en los proyectos de investigación que se estaban desarrollando por los grupos de investigación del CSIC. El Libro que ahora se presenta es una actualización de dicho informe.
- Detección temprana del virus aguas residuales (7)
Este protocolo desarrollo por el CSIC tiene el objetivo de anticiparse a la aparición de los primeros casos clínicos en una población mediante la detección temprana en aguas residuales.
- Filtros de aire (8)
Aborda la transmisión y contagio del SARS-CoV-2 por vía aérea incluyendo recomendaciones para reducir transmisión de SARS-CoV-2 en ambientes interiores.
Además, analiza los sistemas de ventilación y filtración en diferentes sectores como el aeronáutico, el ferroviario, el automóvil, el de transporte de pasajeros por carretera (autocares) y el comercial (bares, restaurantes, grandes superficies, etc.)
- Estudio social sobre la pandemia COVID-19 (ESPACOV II) (9)
Examina las opiniones de la ciudadanía española con respecto a la crisis multifacética originada por la pandemia COVID-19, centrándose principalmente en evaluaciones de intervenciones no sanitarias reales y potenciales. El cuestionario también incluye elementos sobre la experiencia de confinamiento como tal, el grado de preocupación con respecto a la posibilidad de infección, así como el impacto social y económico de esta crisis.

Nuevos contenidos de comunicación

- La necesidad de información sobre la investigación del SARS-CoV-2 ha motivado una nueva estrategia lanzada desde el Departamento de Comunicación del CSIC: la producción de contenidos propios de valor añadido, como reportajes, tribunas de expertos y entrevistas en profundidad, además de la elaboración habitual de notas de prensa, de las que se han generado 137 relacionadas con la covid-19, entre enero de 2020 y febrero de 2021. También se han gestionado 1.416 entrevistas con personal científico del CSIC. Estos contenidos se han distribuido a los medios de comunicación y se han difundido a través de la web y de las redes sociales del CSIC. Todos están disponibles en la sección de Actualidad de la web del CSIC: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic>

6 / CSIC, PTI Salud Global (2020) UNA VISIÓN GLOBAL DE LA PANDEMIA COVID-19: QUÉ SABEMOS Y QUÉ ESTAMOS INVESTIGANDO DESDE EL CSIC. Accesible en: https://pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/wp-content/uploads/2020/09/INFORME-Cov19-PTI-Salud-Global-CSIC_v2_14-09.pdf

7 / Sanchez, G. et al. (2020) PROTOCOLO DETECCIÓN DE SARS-CoV-2 EN AGUAS RESIDUALES. Accesible en: https://pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/wp-content/uploads/2020/11/Protocolo-SARS-CoV-2_IATA-CEBAS-CSIC-1v11.pdf

8 / Querol, X. et al. (2020) Informe sobre filtros de aire en diferentes sectores industriales y posibilidad de eliminación del virus SARS-CoV-2. Accesible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/210764>

9 / Serrano, R. et al. (2020) Estudio Social sobre la Pandemia del COVID-19 (ESPACOV). Accesible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/211271>

Reportajes

- Una serie de reportajes han abordado la investigación con anticuerpos monoclonales para lograr nuevos tratamientos contra la covid-19 (como el desarrollado por el equipo del investigador Luis Enjuanes, del CNB-CSIC) y la realización de pruebas PCR en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), y además han subrayado protagonismo de las científicas en la investigación del CSIC sobre la covid-19. Todos están disponibles en la sección de Actualidad de la web del CSIC: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic>

NOTICIAS REPORTAJES ENTREVISTAS **SOMOS CSIC**



Anticuerpos monoclonales para combatir la covid-19

Un proyecto busca desarrollar estos anticuerpos para tratar la infección

[Saber más](#)

NOTICIAS REPORTAJES ENTREVISTAS **SOMOS CSIC**



Así funcionan las pruebas PCR

Esta técnica amplifica millones de veces el material genético

[Saber más](#)

Entrevistas

- Se han elaborado entrevistas en profundidad con investigadores destacados de la PTI Salud Global, como los virólogos Margarita del Val, Mariano Esteban y Vicente Larraga, entre otros, que han explicado los avances de las investigaciones en marcha y han aportado conocimiento para contextualizar las noticias sobre la pandemia. Estas entrevistas se han trasladado a los medios de comunicación y se han difundido desde la web del CSIC y a través de las redes sociales del CSIC. Todas están disponibles en la sección de Actualidad de la web del CSIC: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic>

Del Val: “Las personas que ya han pasado la covid-19 también pueden vacunarse”

La viróloga e inmunóloga del CSIC exhorta a no relajar las medidas sanitarias ante la cuarta ola de la pandemia y explica la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2

Fecha de noticia:
Lunes, 11 enero, 2021

La viróloga Margarita del Val no tiene dudas: empezamos 2021 con lo que para ella es la cuarta ola –no la tercera– de la pandemia. El escenario es complejo y las cifras de contagios y hospitalizaciones van al alza. Sin embargo, el comienzo del programa de vacunación nos sitúa en “el principio del fin”. Las vacunas de Pfizer y Moderna “son seguras y eficaces, lo que permite decir que a muchos meses vista esto irá remitiendo”, afirma del Val. Pero a la vez existen incógnitas: una vez vacunada una persona, ¿cuánto dura la inmunidad? ¿Protegen estas vacunas de la infección o solo evitan que desarrollemos la enfermedad? ¿Habrán otras más eficaces? Mientras llegan las respuestas, del Val, que trabaja en el **Centro de Biología Molecular Severo Ochoa** (CSIC-UAM), lanza mensajes claros: “Habrán más vacunas”, pero “poder proteger ahora y evitar las muertes de los próximos meses no es negociable”. Insiste además en que, para entrenar bien al sistema inmunitario, “hay que ponerse las dos dosis de la vacuna”. Como coordinadora de la Plataforma de Salud Global del CSIC, la investigadora habla del “esfuerzo inédito” de la institución para aportar soluciones a la crisis sanitaria.



La viróloga e inmunóloga del CSIC Margarita del Val, coordinadora de la Plataforma Salud Global del CSIC. / César Hernández CSIC Comunicación

Material de descarga
[Imagen \(jpeg\)](#)

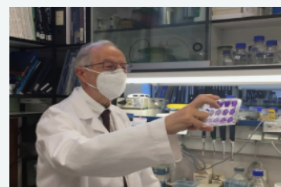
Luis Enjuanes: “Vamos a por una vacuna intranasal y de una sola dosis muy potente”

El virólogo del CSIC dirige el desarrollo de un prototipo de vacuna contra el SARS-CoV-2 que protegerá contra la infección y la transmisión del virus

Fecha de noticia:
Lunes, 22 marzo, 2021

Luis Enjuanes vive a contrarreloj desde hace un año. A sus 76 años, lidera un equipo de 16 personas cuyo objetivo es terminar la que podría ser una de las mejores vacunas contra el SARS-CoV-2. Por varias razones: 1) Es autoamplificable, lo que significa que la dosis de ARN que se inyecta puede multiplicarse por 5.000 veces dentro del organismo. 2) Genera una inmunidad esterilizante, es decir, las personas vacunadas no solo no enferman, sino que tampoco se infectan ni transmiten el virus. 3) Su administración podría ser intranasal, lo que da mayor protección en las vías respiratorias, la principal puerta de entrada del coronavirus.

Enjuanes, que desarrolla su actividad en el **Centro Nacional de Biotecnología** (CNB-CSIC), prevé que su vacuna estará lista en un año. “Saldremos más tarde, pero con todo actualizado”, afirma. Se refiere, por ejemplo, a que en los ensayos han incorporado las mutaciones de las variantes del SARS-CoV-2 de Reino Unido, Sudáfrica y Brasil. Más allá de su investigación, el virólogo explica por qué este coronavirus es más letal que otros, augura nuevas epidemias y cambios en nuestro modo de vida, y da por hecho la irrupción de las vacunas españolas en la lucha contra la covid-19. Nada más empezar, advierte: “Ahora no podemos bajar la guardia”.



El virólogo Luis Enjuanes, en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC. / CNB-CSIC Comunicación

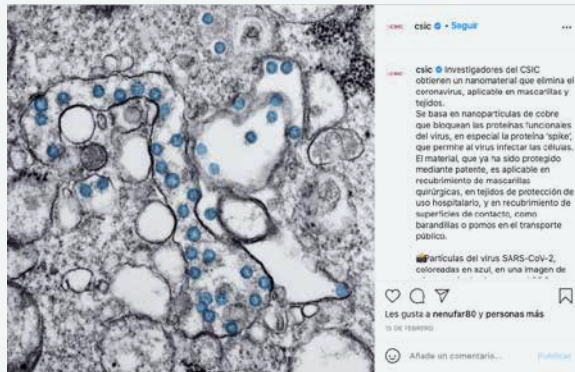
Material de descarga
[Imagen \(jpeg\)](#)

Impacto en medios

- Se han contabilizado 18.206 apariciones en prensa, 1.646 en radio, 2.124 televisión y 101.313 en medios digitales, todas ellas relacionadas con la actividad del CSIC en la lucha contra el coronavirus.

Redes sociales

- Se ha potenciado la comunicación en redes sociales, con actualizaciones diarias y resúmenes semanales. Se han incrementado los contenidos audiovisuales y los hilos de información divulgativa. El resultado es un aumento de 35.000 seguidores en Twitter (979.730), 11.500 en Facebook (45.000), 16.100 en Instagram (36.900), y la creación de LinkedIn con 40.660 seguidores actualmente.



Newsletter

- Se elabora y difunde una Newsletter quincenal por áreas temáticas (<https://pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/newsletter/>)

Videonoticias

- Se han elaborado video-reportajes y vídeo-entrevistas sobre las investigaciones de la Plataforma Salud Global. Abarcan desde el prototipo de vacuna de CSIC-Biofabri, liderado por los investigadores Mariano Esteban y Juan García Arriaza, del CNB-CSIC, que ha probado una eficacia del 100% en ratones, hasta el desarrollo de un nuevo test de anticuerpos de covid-19 diseñado por investigadores del CNB-CSIC y producido por la empresa biotecnológica española Immunostep. Se han distribuido a los medios de comunicación, y a través de las redes sociales del CSIC, y están disponibles en el canal de YouTube de CSIC Comunicación.



Creación del título propio Máster en Pandemias, Salud Global y COVID-19

La Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) y la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en alianza académica, han puesto en marcha el título propio de Máster en Pandemias, Salud Global y COVID-19 (PSG-COV) (60ECTS).

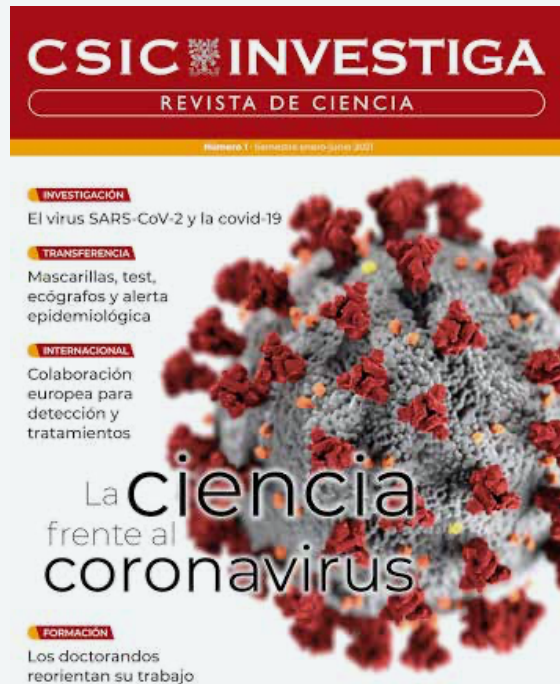
Impulsado desde la Plataforma Salud Global, el máster está dirigido y coordinado por científicos de renombre internacional con una gran experiencia en las materias impartidas. La I edición se está desarrollando dentro del actual curso académico.

Más información accesible en: <https://pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/master/>

Lanzamiento de la publicación *CSIC Investiga. Revista de Ciencia*

La publicación CSIC Investiga. Revista de Ciencia pretende mostrar de forma semestral toda la actividad de la comunidad científica CSIC en una temática concreta. El primer número, lanzado a principios del 2021, versó sobre todas las actividades realizadas en el CSIC, desde sus distintas secciones, en torno a la COVID-19.

La publicación recoge los proyectos de investigación en marcha desde las distintas temáticas sobre el conocimiento del virus, la enfermedad, las vías de transmisión y propagación, los métodos de diagnóstico y las posibles vacunas y tratamientos, junto al impacto en la sociedad, además de los resultados de transferencia, las actividades de formación y cultura científica, y la proyección internacional de la investigación realizada por el organismo en la lucha contra el SarsCov2. Además, incluye una sección sobre el desempeño institucional del organismo que engloba entrevistas con los directores del CNB-CSIC (Mario Mellado), del CIB-CSIC (Enrique J. de la Rosa) y del CBM-CSIC-UAM (Lourdes Ruiz Desviat).



Webinars

- Ciclo: El CSIC da respuestas

En este ciclo de seminarios online interactivos, que se lanzó en mayo de 2020, cada miércoles expertos y expertas del CSIC responden en vivo a las preguntas que son planteadas por los ciudadanos sobre la COVID-19. Se emiten por YouTube y los usuarios pueden enviar sus preguntas en directo.

Entre los temas tratados encontramos: Prevención y desescalada; Tratamiento y vacunas, Métodos de diagnóstico; Impacto social de la pandemia; Vivir confinados; El verano llegó, ¿se acaba la pandemia?; Salud y medioambiente; Nueva normalidad; Cómo avanzará la pandemia; El cómo y por qué de las vacunas; entre otros.

Puedes acceder a la recopilación de los mismos a través del siguiente link: <https://www.youtube.com/c/CSICComunicaci%C3%B3n/videos>

- 7 webinars territoriales de presentación de proyectos

En esta serie de seminarios los científic@s del CSIC de las distintas Comunidades Autónomas presentaron los objetivos y avances de los más de 100 proyectos que se desarrollan sobre la COVID-19, destacando las interacciones entre proyectos con el objetivo global de llegar lo antes posible a la sociedad.



EXPOCOVID, EXPOSICIÓN ITINERANTE: ¿Qué sabemos hoy del SARS-CoV-2?

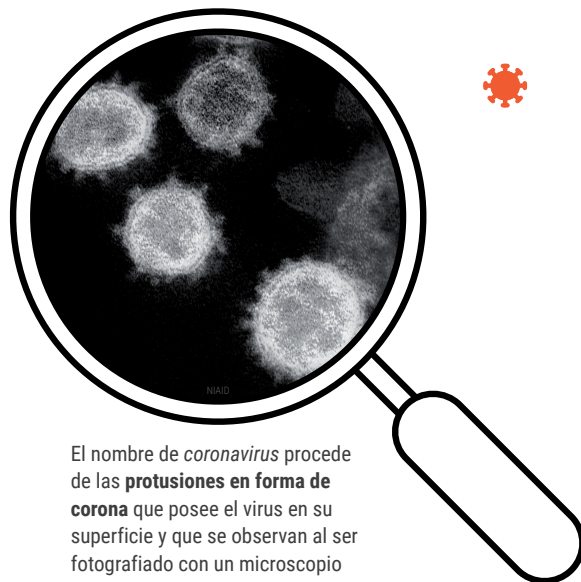
Febrero 2021

¿Qué sabemos hoy del SARS-CoV-2?

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS ALBERTO SOLS, CSIC-UAM

Gemma Rodríguez-Tarduchy Segovia, PhD
Responsable del Laboratorio de Genómica del IIBm
genomica@iib.uam.es

Estructura y genoma del coronavirus SARS-CoV-2



El nombre de *coronavirus* procede de las **protusiones en forma de corona** que posee el virus en su superficie y que se observan al ser fotografiado con un microscopio electrónico.

Clasificación de los virus

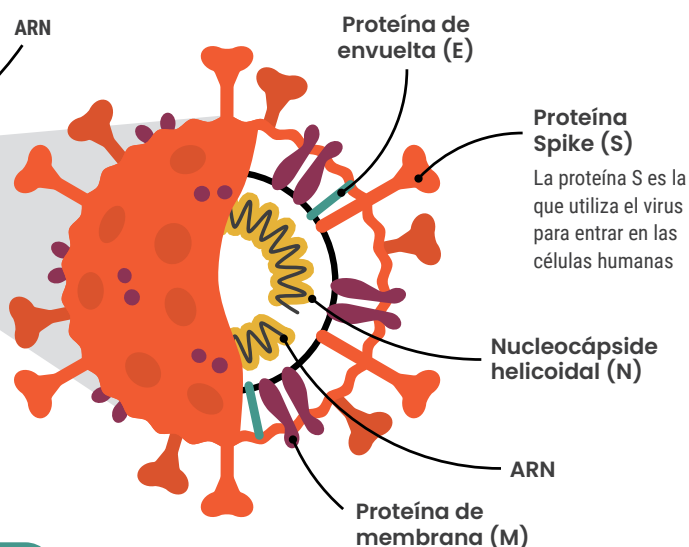
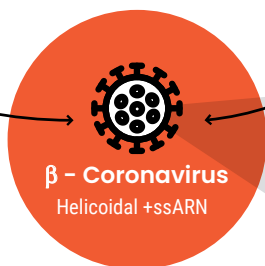
Según su cápside:



Según su material genético:



El SARS-CoV-2 no es un virus desnudo, sino un virus con envoltura lipídica.

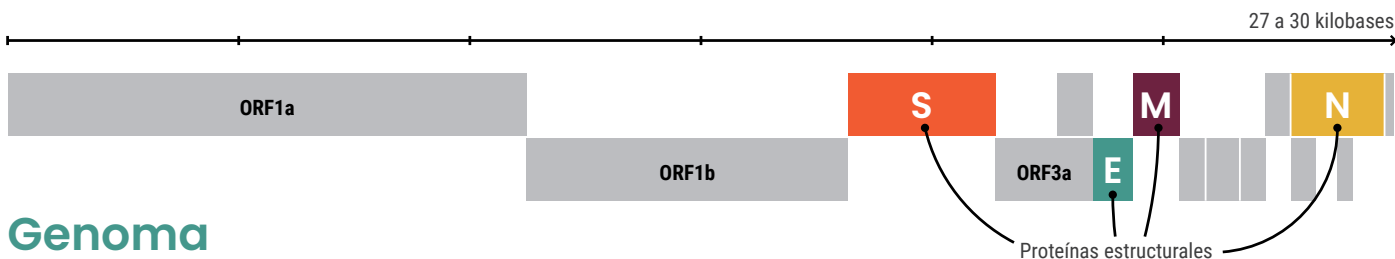


Se conocen **7 coronavirus** que infectan humanos y causan enfermedades respiratorias tanto **leves** (resfriados comunes) ● como **graves** ●

	229E	NL63	OC43	HKU1	MERS-CoV	SARS-CoV	SARS-CoV-2
Enfermedad					Síndrome respiratorio de Oriente Medio	Síndrome agudo respiratorio grave	
Origen					Arabia Saudí (2012)	Sur de China (2002)	
Zoonosis					Dromedario-humano	Murciélago-civeta-humano	
Infectados					2.500 aprox.	8.500 aprox.	
Letalidad					34,5%	9,6-11%	
Situación					Continúan detectándose casos	No ha habido rebrotes desde 2002	

Estructura

El virus está formado por una membrana lipídica donde se localizan la **proteína spike (S)**, que forma las espículas virales, la **proteína de membrana (M)** y la **proteína de envuelta (E)**. Esta capa lipídica rodea la **nucleocápside helicoidal** (compuesta de proteína N), que contiene un **genoma de ARN**. Las proteínas S y N son las principales dianas de los anticuerpos que producimos tras la infección. Además de estas 4 proteínas estructurales, el genoma del SARS-CoV-2 codifica hasta 16 proteínas no estructurales (nsps).



Genoma

El genoma de los coronavirus es de **ARN de hebra sencilla y de polaridad positiva** (+ssARN), de un tamaño de 27 a 32 kilobases. Este ARN codifica los genes para las proteínas estructurales del virus, así como las enzimas necesarias para la replicación viral.

Se han observado diferentes **mutaciones en el genoma** del SARS-CoV-2. Una nueva mutación en el gen que codifica la proteína S podría ser responsable de que el virus sea más infeccioso. Se trata de una sustitución de un aspártico (D614) por una glicina (G614).

Origen del SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus que produce la enfermedad de la Covid-19 se detectó por primera vez en Wuhan (China). El 31 de diciembre de 2019, se reportaron 27 casos de neumonía de etiología desconocida con una exposición común en un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos. El 7 de enero las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo virus de la familia Coronaviridae, llamado SARS-CoV-2. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia mundial y, desde su inicio, se han alcanzado más de 93 millones de casos en todo el mundo, superando los 2 millones en España.



No se trata de un virus creado en un laboratorio

¿Cómo se originó?



Se originó por una zoonosis

Un virus originalmente de animales que ha evolucionado pudiendo infectar a humanos.

¿Cómo se produce la zoonosis?

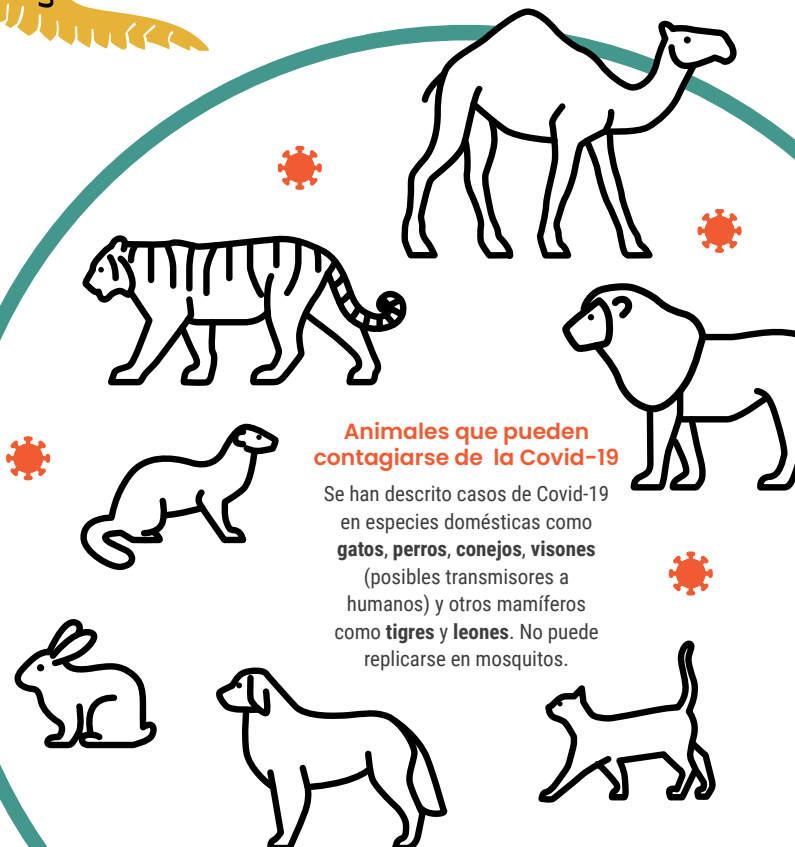
Se produce generalmente por el **contacto entre animales salvajes y el ser humano**, lo que facilita la posible transmisión de virus y enfermedades de unas especies a otras. En Wuhan esto ocurre en los "mercados húmedos", en los que se venden muchas especies de animales que se almacenan en pequeños espacios unos junto a otros y se sacrifican para el consumo allí mismo.

En los murciélagos se encuentran muchos tipos de coronavirus diferentes cuyos genes recombinan entre sí produciendo **nuevos virus**.

Otros factores relacionados con las zoonosis son el **cambio climático** y la **deforestación**, que expulsan a los animales salvajes de sus hábitats habituales a otros, facilitando el contacto de sus propios virus con nuevas especies susceptibles.



El virus SARS-CoV-2 debió de saltar a una **especie intermedia** antes que al ser humano. Se piensa que pudo ser el pangolín o alguna especie de serpiente.



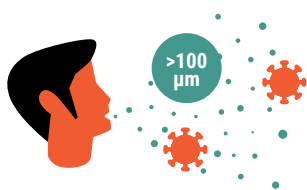
Animales que pueden contagiarse de la Covid-19

Se han descrito casos de Covid-19 en especies domésticas como **gatos, perros, conejos, visones** (posibles transmisores a humanos) y otros mamíferos como **tigres y leones**. No puede replicarse en mosquitos.



Transmisión del SARS-CoV-2

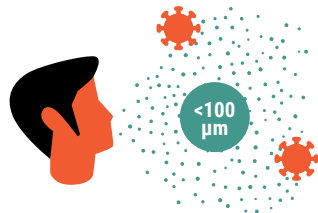
Mecanismos de transmisión



Transmisión por gotículas respiratorias

La transmisión se produce por **viriones suspendidos en gotas** (partículas >100 µm que caen al suelo a una distancia de 1-2 m), expulsadas del tracto respiratorio de individuos infectados que entran en contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos de otra persona.

No está claro cuál de estas dos vías contribuye más al contagio.



Transmisión por aerosoles

La transmisión se produce por **viriones suspendidos en gotas pequeñas** (partículas <100 µm), expulsados del tracto respiratorio de individuos infectados, que pueden permanecer en suspensión durante periodos largos y alcanzar mayores distancias contagiando a otras personas.

No se han confirmado casos de transmisión fecal-oral, ni sexual, ni vertical placentaria, ni por sangre.



Transmisión por fómites

La transmisión se produce a través del **contacto con fómites**: objetos o sustancias inanimadas que, por estar contaminadas con microorganismos, son capaces de transmitir infecciones. Se considera una vía de transmisión minoritaria.

Transmisión en diferentes entornos



Centros socio-sanitarios

Factores de riesgo (edad y comorbilidad) y contactos interpersonales



Centros sanitarios

Alta transmisión intra-hospitalaria y alta exposición al virus



Entornos laborales

Alta transmisión: sitios cerrados y contactos interpersonales



Escuelas

Transmisión niño-adulto poco frecuente

El riesgo de contagio es 20 veces mayor en espacios cerrados que al aire libre.



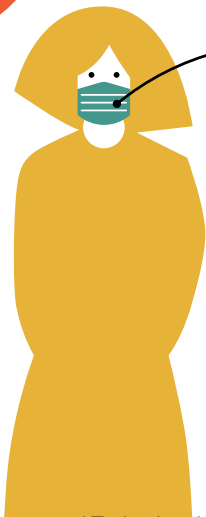
Es esencial llevar siempre **mascarilla** colocada adecuadamente, cubriendo nariz y boca, y bien ajustada por los laterales.



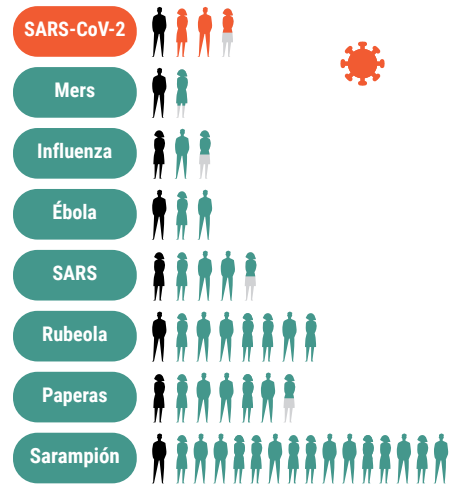
No todas las mascarillas nos protegen

¿Qué factores aumentan la transmisión?

El virus se acumula en **espacios cerrados y mal ventilados**, llenos de gente. Si se está haciendo **ejercicio en espacios cerrados**, hay que extremar las precauciones. Otros factores que condicionan la infección son la cantidad de virus (carga viral), el tiempo de exposición y la respuesta inmune de cada individuo.

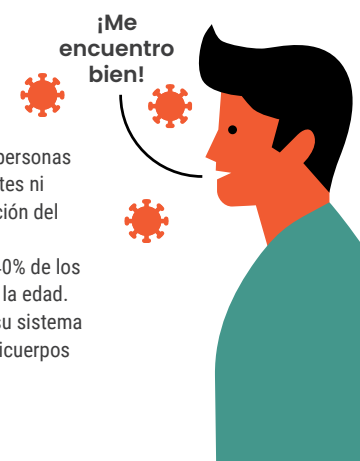


R0: ¿A cuántas personas contagia cada infectado?



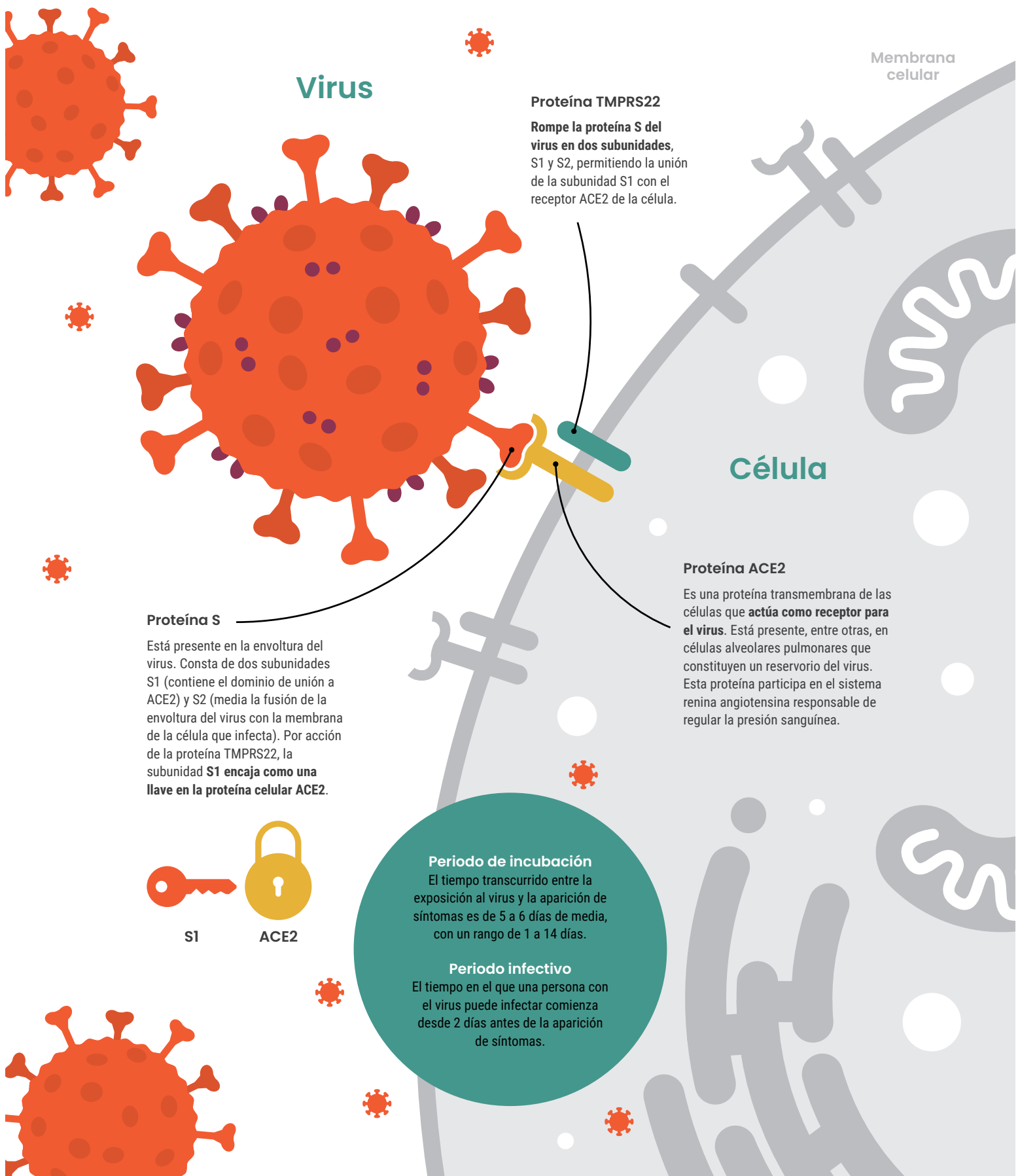
¿Qué pasa con los asintomáticos?

Los asintomáticos son aquellas personas que **no presentan síntomas** ni antes ni durante el transcurso de la infección del virus, pero **pueden contagiar la enfermedad**. Representan el 20-40% de los casos positivos, dependiendo de la edad. Para combatir el virus se activa su sistema inmune, por lo que presentan anticuerpos y dan positivo en los test.



¿Cómo infecta nuestras células el SARS-CoV-2?

El SARS-CoV-2 entra en células humanas mediante la **unión de su proteína Spike (S) con la enzima transmembrana ACE2**, que se expresa en las células de varios órganos: pulmón, corazón, riñón, vejiga y sistema nervioso.



Virus

Membrana celular

Proteína TMPS22

Rompe la proteína S del virus en dos subunidades, S1 y S2, permitiendo la unión de la subunidad S1 con el receptor ACE2 de la célula.

Célula

Proteína S

Está presente en la envoltura del virus. Consta de dos subunidades S1 (contiene el dominio de unión a ACE2) y S2 (media la fusión de la envoltura del virus con la membrana de la célula que infecta). Por acción de la proteína TMPS22, la subunidad **S1 encaja como una llave en la proteína celular ACE2**.

Proteína ACE2

Es una proteína transmembrana de las células que **actúa como receptor para el virus**. Está presente, entre otras, en células alveolares pulmonares que constituyen un reservorio del virus. Esta proteína participa en el sistema renina angiotensina responsable de regular la presión sanguínea.



S1

ACE2

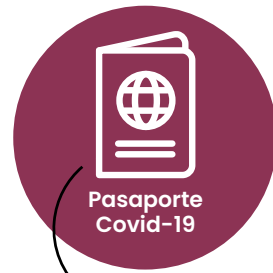
Periodo de incubación

El tiempo transcurrido entre la exposición al virus y la aparición de síntomas es de 5 a 6 días de media, con un rango de 1 a 14 días.

Periodo infeccioso

El tiempo en el que una persona con el virus puede infectar comienza desde 2 días antes de la aparición de síntomas.

¿Cómo sé si estoy, o he estado, infectado por el SARS-CoV-2?



Es un certificado sanitario que declararía que una persona ha pasado y superado la Covid-19.

Desventajas:

1. No está demostrada la inmunidad a largo plazo.
2. Compromete la privacidad.
3. Podría implicar cierta discriminación.
4. Sería necesario hacer muchas pruebas diagnósticas.

Tipos de test para el diagnóstico

1 Detección del virus

Detectan proteínas de la cápsula o material genético del virus.



PCR

Empleada para el seguimiento de pacientes y para altas hospitalarias.



Test genético



Muestra de nariz o garganta



Resultado en 4 horas

Sensibilidad > 95%

Test de antígenos

Para test masivos a población general, personas que hayan estado en contacto con enfermos o pacientes asintomáticos.



Detectan proteínas



Muestra de nariz o garganta



Resultado en 10-15 minutos

Sensibilidad > 90%



PCR persistente positiva

En algunos casos puede ocurrir que la PCR de un individuo sea positiva de forma recurrente pese a haber transcurrido mucho tiempo desde el inicio de la infección. La PCR detecta fragmentos pequeños del material genético viral que pueden quedar residualmente a pesar de no existir ya partículas virales infectivas. Con toda probabilidad estos pacientes ya no serían infecciosos.

2 Detección de anticuerpos

Detectan la capacidad del sistema inmunológico para producir anticuerpos específicos frente al virus.



Test serológico IgA IgM e IgG

Para saber si una persona está inmunizada y tiene protección frente al virus.



Detectan anticuerpos



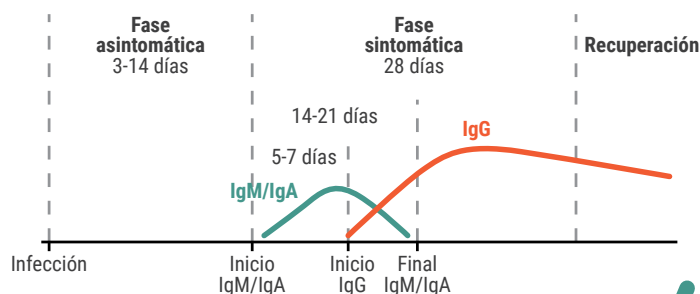
Extracción de sangre



Resultado en 1-2 horas

Sensibilidad > 90%

Test serológicos: detección de anticuerpos en sangre o suero



La **respuesta inmunológica adaptativa** mediada por anticuerpos se produce cuando la primera línea de defensa del organismo, la respuesta innata, no ha podido "neutralizar" la infección. Los linfocitos B son las únicas células de nuestro organismo capaces de producir anticuerpos. Los **primeros anticuerpos** que se producen son del isotipo **IgM** e **IgA**. Estos últimos son muy abundantes en secreciones como saliva, lágrimas, moco. Tras el cambio de isotipo serán las **IgGs** los anticuerpos predominantes en sangre, líquido cefalorraquídeo... Estos anticuerpos permanecen en sangre durante más tiempo.



La gran muralla. El sistema inmune innato

Cuando un patógeno consigue atravesar las primeras barreras del organismo al que infecta (piel, mucosas, flora intestinal...), son las **células del sistema inmune innato** las primeras en actuar. Forman así la primera línea de defensa del organismo. Estas células coordinan una **respuesta rápida** que **no reacciona de forma específica** ni altamente especializada frente a un patógeno concreto. Este tipo de respuesta inmunológica **no genera memoria** frente a una posible reinfección por el mismo patógeno.



Toda respuesta inmunitaria debe funcionar de forma **CONTROLADA**. Una respuesta descontrolada daña al individuo

Es la primera línea de defensa del cuerpo ante un patógeno



Rápida



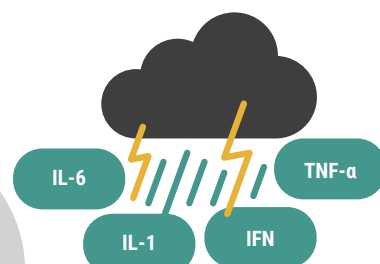
No especializada



No memoria

Células y moléculas de la respuesta innata

Su papel en la Covid-19



La activación excesiva de macrófagos desencadena la **tormenta de citocinas**.

Macrófagos

Activan los neutrófilos y se encargan de la fagocitosis de los patógenos y de células infectadas

Células dendríticas

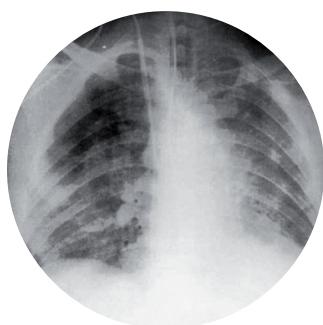
Captan al patógeno y lo presentan a los linfocitos T. Producen interferones (IFNs) tipo I

La secreción de IFNs tipo I está disminuida en algunos pacientes con SARS debido a la presencia de autoanticuerpos anti-IFNs.

Neutrófilos

Neutralizan a los patógenos

Los neutrófilos activados en exceso secretan sustancias que provocan daño pulmonar. **Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)**.



Células NK

Eliminan células infectadas por virus

Los pacientes más graves presentan menores niveles de células NK.

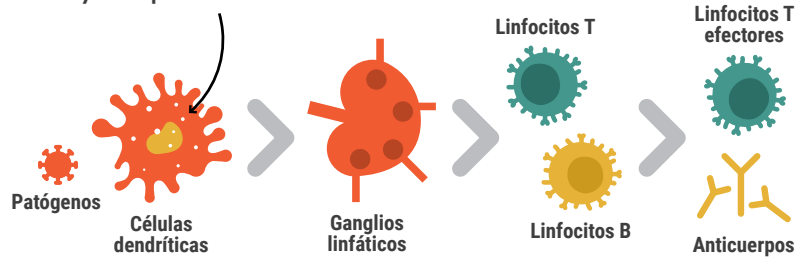
Los linfocitos T y B. El sistema inmune específico



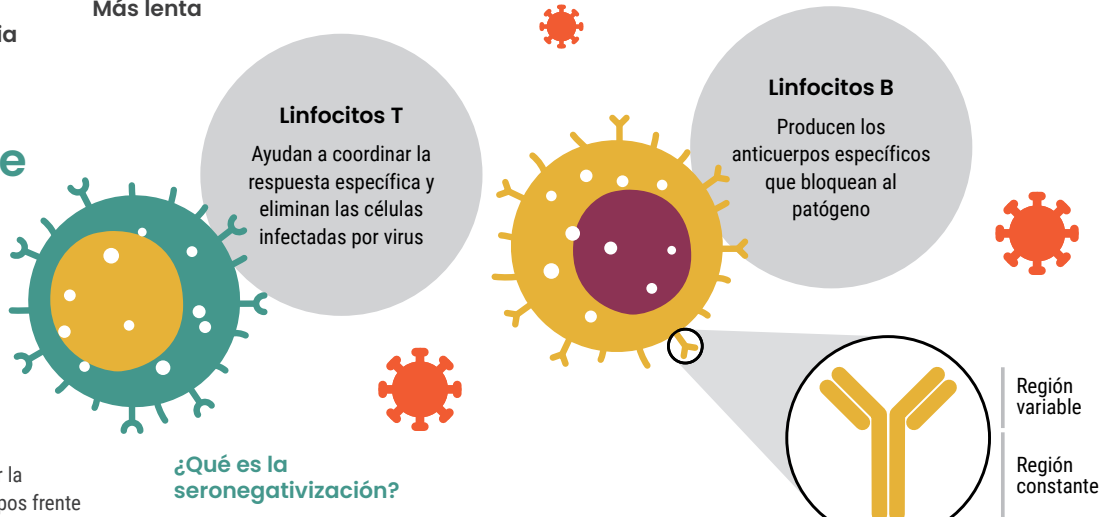
Cuando el sistema inmune innato no ha conseguido frenar la infección, se ponen en marcha los mecanismos de la respuesta inmune específica o adaptativa. Aunque esta respuesta es inicialmente **más lenta**, está mediada por **células más especializadas** (células T y B) capaces de **generar memoria inmunológica** que nos protegería en el futuro en caso de una reinfección.



Las células dendríticas son el puente entre la respuesta inmunológica innata y la específica.



Células y moléculas de la respuesta específica



¿Auto-anticuerpos perjudiciales?

Un 10% de los enfermos graves por la Covid-19 desarrollan auto-anticuerpos frente a los IFNs (interferones) tipo I. Estas moléculas son esenciales para eliminar los virus y evitar su propagación en el organismo. De esta forma, la presencia de estos auto-anticuerpos neutralizantes de los IFNs es una causa de la infección grave por SARS-CoV-2 y de respuestas innatas insuficientes.

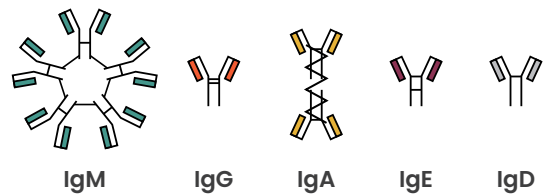
¿Qué es la seronegativización?

Se trata de la **pérdida de los anticuerpos** en nuestro organismo frente a un antígeno.

Cuando perdemos los anticuerpos específicos frente al SARS, ¿quedamos desprotegidos?

Al perder los anticuerpos, no se pierde la protección. Nuestro organismo es capaz de generar **linfocitos B y T memoria** que, en una infección reincidente, reconocerán al patógeno y desencadenarán una respuesta inmune contra él mucho más rápida y eficaz.

Tipos de anticuerpos



¿Qué es la inmunidad colectiva o de rebaño?

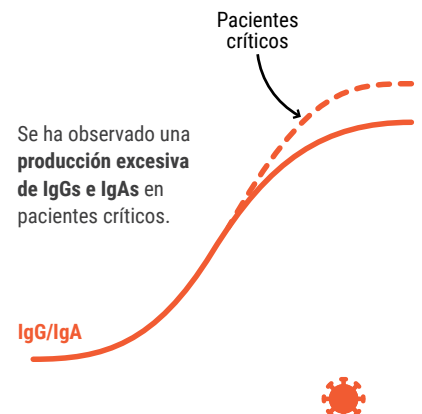
Es la protección de la comunidad gracias a la presencia de **suficientes individuos inmunes** (alrededor del 70%). Esta inmunidad colectiva podría conseguirse de forma natural, si un número suficiente de personas llegara a contagiarse, o de forma artificial, mediante el uso de vacunas eficaces.

No se han descrito casos de reinfecciones más graves que la infección inicial

Se calcula que más de 90 millones de personas se han infectado a nivel mundial (enero 2021)

La respuesta inmune siempre debe ser proporcionada, ni escasa ni excesiva

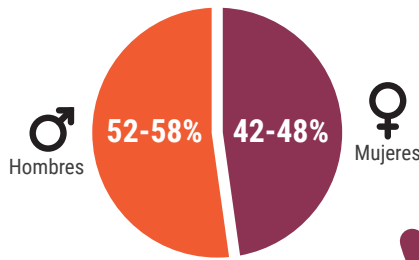
La **linfopenia** es considerada un potente biomarcador de pacientes críticos por la Covid-19. Si se detecta una cantidad de glóbulos blancos inferior a la normal (>1.000), en la mayoría de los casos, el paciente termina padeciendo neumonía a causa del SARS.



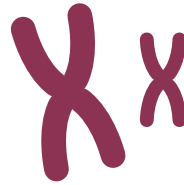
Susceptibilidad y factores de riesgo

Sexo

El número de casos graves es mayor en hombres que en mujeres.

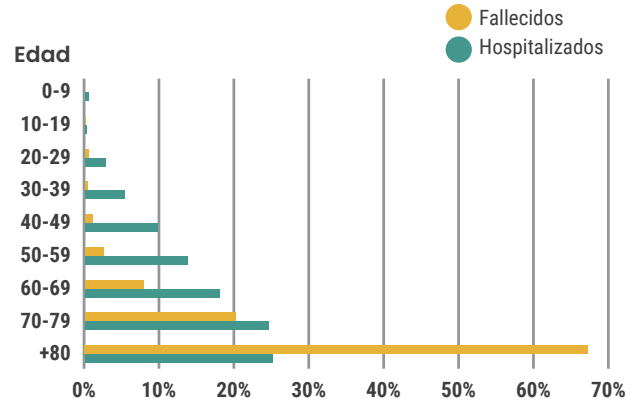


La **mayor mortalidad en hombres** frente a mujeres va aumentando con la edad. Las razones posibles son: un sistema inmune más robusto y la presencia de dos copias del **cromosoma X** en las mujeres. En este cromosoma se codifican muchos genes relacionados con la inmunidad.



Edad

A mayor edad, la incidencia del virus es mayor.



Grupos sanguíneos

Podría ser un marcador biológico de susceptibilidad para la enfermedad.



- Antígeno A**: Ligero mayor riesgo de infección. Mayor riesgo de trombosis y enfermedad cardiovascular
- Antígeno B**: Ligero mayor riesgo de infección. Mayor riesgo de trombosis y enfermedad cardiovascular
- Antígeno AB**: Ligero mayor riesgo de infección. Mayor riesgo de trombosis y enfermedad cardiovascular
- Antígeno 0**: Menor frecuencia de positivos



Niños

El **porcentaje de niños con Covid-19 es menor que el de adultos**, especialmente entre los menores de 10 años.

Algunas posibles razones serían:

- Menor expresión del receptor ACE2, que es la puerta de entrada del virus en las células.
- Su inmunidad innata entrenada está potenciada por los adyuvantes de las vacunas que reciben en los primeros años de vida.
- El mejor estado del sistema endotelial de sus vasos sanguíneos, que disminuiría la probabilidad de formación de trombos.

Los niños suelen tener **infecciones menos graves** y un elevado porcentaje de ellos son **asintomáticos**.

No hay consenso en cuanto a su **menor capacidad para contagiar** comparada con la de los adultos.

Factores genéticos

¿Existen genes que confieren susceptibilidad diferencial a la infección por SAR-CoV-2?



Variantes polimórficas del gen ACE2

Pueden afectar la infectividad y la transmisión.

Variantes de las moléculas de histocompatibilidad

Condicionan la respuesta inmunológica individual tanto frente al SARS-CoV-2 como frente a otros virus.

Variaciones individuales en la producción de interferones tipo I

Condicionan la respuesta anti-viral del organismo.

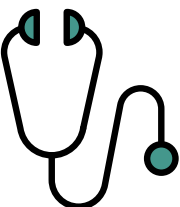
Variantes del receptor TLR7

Estas variantes estarían implicadas en una menor producción de interferones.



No se ha demostrado que el **cierre de colegios** esté justificado para evitar la transmisión del virus.

Es importante tener en cuenta los elevados costes sociales de esta medida: déficits en la formación de los alumnos, aumento de las desigualdades sociales, conciliación laboral de los padres, aumento de la desigualdad de género, consecuencias sanitarias graves para los abuelos cuidadores...



Comorbilidades

La **presencia de otras enfermedades**, como cáncer, cardiopatías, enfermedad renal crónica, diabetes tipo 2, EPOC, obesidad o anemia falciforme, condiciona la evolución de la enfermedad.



Supercontagadores

Se trata de personas con una capacidad superior para transmitir virus y otras enfermedades infecciosas.

Peor pronóstico de los enfermos con síntomas digestivos

Posible papel del **microbioma intestinal** (conjunto de microorganismos del aparato digestivo que ejercen un papel protector frente a la infección por patógenos) en la evolución de la enfermedad. Síntomas principales: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal.



Inmunosenescencia

El **envejecimiento del sistema inmunológico** condiciona nuestra respuesta frente a las enfermedades. Por ejemplo, con la edad se producen un menor número de precursores hematopoyéticos y linfocitos B y T menos funcionales.

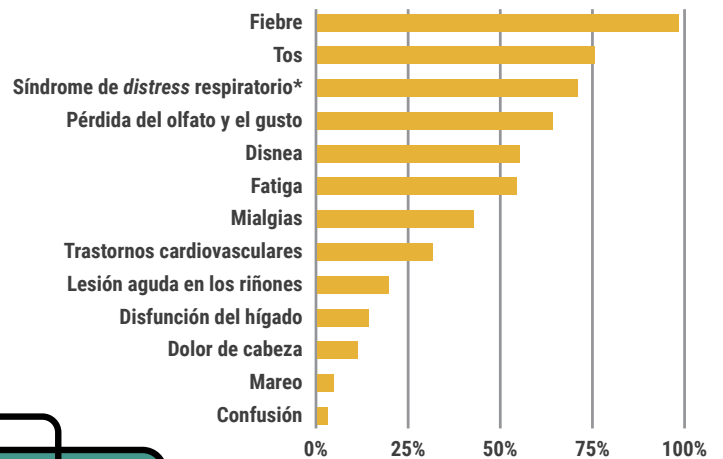
Clínica y tratamiento de la Covid-19

Sintomatología

La Covid-19 **afecta de distintas maneras en función de cada persona**. La mayoría de las personas contagiadas presentan síntomas leves o moderados y se recuperan sin necesidad de hospitalización. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan infecciones pulmonares graves. Los pacientes deben ser hospitalizados si presentan niveles de saturación de oxígeno en sangre menor del 90%.

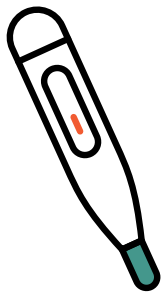


Síntomas más habituales



* Dificultad respiratoria aguda

¿Cuándo se presentan los síntomas?



Fase 1
> 3 días desde la infección

- Fiebre
- Tos
- Disnea
- Dolor de garganta
- Dolor de ojos
- Cefalea
- Vómitos
- Diarrea
- Congestión nasal
- Ardor al orinar

Fase 2
> 4-8 días desde la infección

- Pérdida del gusto y el olfato
- Disnea
- Dolor y opresión en el pecho
- Dolor de la parte baja de la espalda

Fase 3
Curación

Tormenta de citocinas

Las citocinas son pequeñas proteínas producidas de forma normal por células de nuestro sistema inmunológico. El término "tormenta de citocinas" se refiere a una **sobreproducción descontrolada de estos mediadores** que resulta dañina para el organismo.

Linfopenia

Disminución del número normal de linfocitos circulantes en un individuo.

Secuelas

Aumento de la **probabilidad de ictus**, aumento poco frecuente de **encefalitis**, **manifestaciones cutáneas y oculares** (conjuntivitis, irritación), **fibrosis pulmonar**, **anosmia** permanente (falta de olfato).

Dímero D

La tormenta de citocinas, junto con el aumento de angiotensina II, causa, entre otras cosas, vasoconstricción, aumento de la inflamación, desregulación de los mecanismos de la coagulación sanguínea, formación de trombos diseminados y, en consecuencia, la acumulación del dímero D, que es un producto de la degradación de estos **coágulos compuestos de una proteína llamada fibrina**. En el caso de presentar niveles altos de dímero D, los pacientes son tratados con anticoagulantes.

Medicamentos probados

✓ Remdesivir

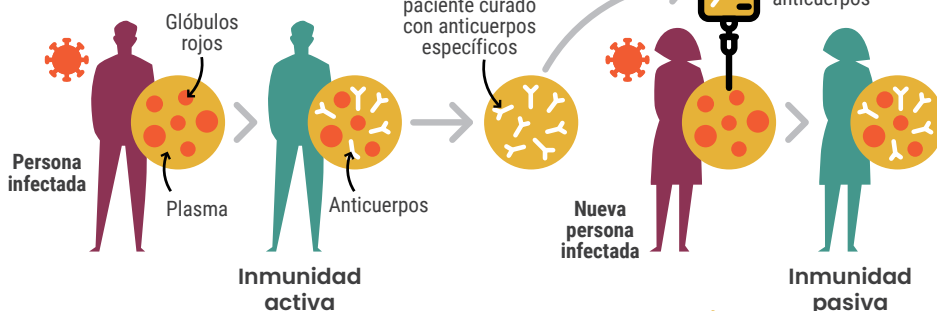
Análogo de la adenosina trifosfato que, al inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN, inhibe la replicación viral. **Parece mejorar el tiempo de recuperación y disminuye la mortalidad** en pacientes hospitalizados.

✗ Azitromicina

Antibiótico que presenta **actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora**. No presenta una reducción en la mortalidad tras los ensayos clínicos realizados.

✓ Terapia con plasma

Consiste en **administrar plasma de personas que se han recuperado de una enfermedad a pacientes que están cursando la misma enfermedad**. Es uno de los enfoques principales de la inmunoterapia.



La eficacia clínica de la terapia de plasma no ha sido estudiada de manera sólida y las conclusiones son débiles.

Observaciones clínicas en un estudio reciente en el departamento de enfermedades infecciosas en el Hospital Popular de Shenzhen (China) concluye que **la administración de plasma resultó en una mejora de la condición clínica** del paciente:

- Normalización de la temperatura corporal.
- Aumento de la presión parcial de oxígeno arterial.
- Disminución de la carga viral.

✗ Hidroxicloroquina

Actúa como una base débil incrementando el pH de los endosomas y **previniendo la fusión del endosoma y el lisosoma**. Resulta ineficaz en el tratamiento de la Covid-19.

✗ Interferón-β1a

Cumple un papel **antiinflamatorio en el epitelio pulmonar de forma endógena**. Tras ensayos clínicos se ha concluido que no reduce la mortalidad ni la estancia hospitalaria.

✓ Dexametasona

Corticoesteroide usado para frenar la respuesta inmune desmedida que ocasiona una infección. **Reduce la mortalidad únicamente en pacientes severos y críticos de la Covid-19**.

✗ Tocilizumab

Anticuerpo monoclonal antagonista de IL-6 con actividad inmunomoduladora que **previene la tormenta de citoquinas**. Ineficaz en la prevención de intubación y en la reducción de mortalidad.

✗ Lopinavir / Ritonavir

Actividad inhibidora de la proteasa de HIV in vitro. Ha resultado ineficaz en la reducción de la mortalidad, de la estancia hospitalaria y de la necesidad de ventilación mecánica.

Algunos medicamentos esenciales

Según el BOE del 6 de enero de 2021, algunos de los medicamentos esenciales para gestionar la crisis de la Covid-19 son:

Inmunosupresores como Siltuximab, Sarilumab, que bloquean la interleucina 6, Anakinra, que bloquea la interleucina 1, Dexametasona y metilprednisolona.

Antibióticos como Azitromicina o Cefditoren (impiden el desarrollo de infecciones oportunistas causadas por bacterias).

Antipsicóticos como Levomepromazina y Haloperidol.

Anticoagulantes como Bemiparina sodio y Enoxaparina.

Vasodilatadores como Norepinefrina (noradrenalina).

Estimulantes cardíacos como la Dopamina y Dobutamina.

Broncodilatadores como Bromuro Ipratropio y Salbutamol.

Relajantes musculares como Cisatracurio.

Reposicionamiento de fármacos: utilización de viejos fármacos para enfermedades nuevas.

Esperanza en la lucha contra la Covid-19

Las vacunas conforman la mayor revolución sanitaria de la medicina moderna. Son la forma más eficaz de frenar y prevenir una enfermedad.

“Las personas que ya han pasado la Covid-19 estarán aun así más seguras si se vacunan”
Margarita del Val
(Investigadora del CSIC)

¿Qué es una vacuna?

Las vacunas son herramientas sanitarias cuya administración genera una respuesta inmune específica frente al agente infeccioso que provoca una determinada enfermedad.

A largo plazo permite la protección del individuo contra infecciones posteriores frente al mismo patógeno gracias a la **generación de memoria inmunológica**.

La memoria inmunológica específica permite a nuestro organismo reaccionar de forma más intensa y eficaz ante una segunda exposición frente al mismo patógeno (respuesta secundaria).

A una vacuna le pedimos que sea...

- Segura
- Eficaz y efectiva
- Fácil de producir (escalable)
- Fácil de transportar
- Económica
- Fácil de administrar
- Mínimo número de dosis
- Pocos o nulos efectos adversos

¿Qué pretende una vacuna?

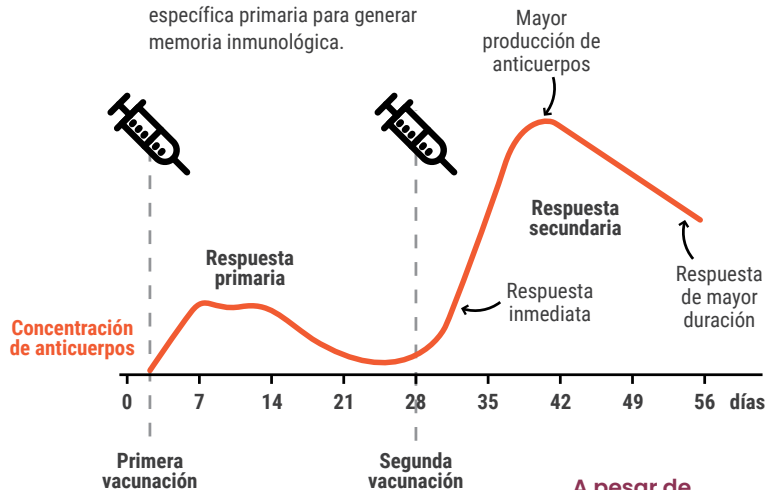
Despertar el sistema inmune específico del individuo: activar las células B y T.

¿En qué se basa una vacuna?

Las vacunas contienen patógenos debilitados o inactivados o partes de los mismos (ácidos nucleicos o proteínas), que permiten la **fabricación de anticuerpos específicos** frente a los antígenos más inmunogénicos del patógeno por parte del individuo vacunado. También es importante que las vacunas potencien la inmunidad celular mediada por linfocitos T.

Se calcula que más de 1.500 millones de vidas se han salvado desde que se utilizan las vacunas.

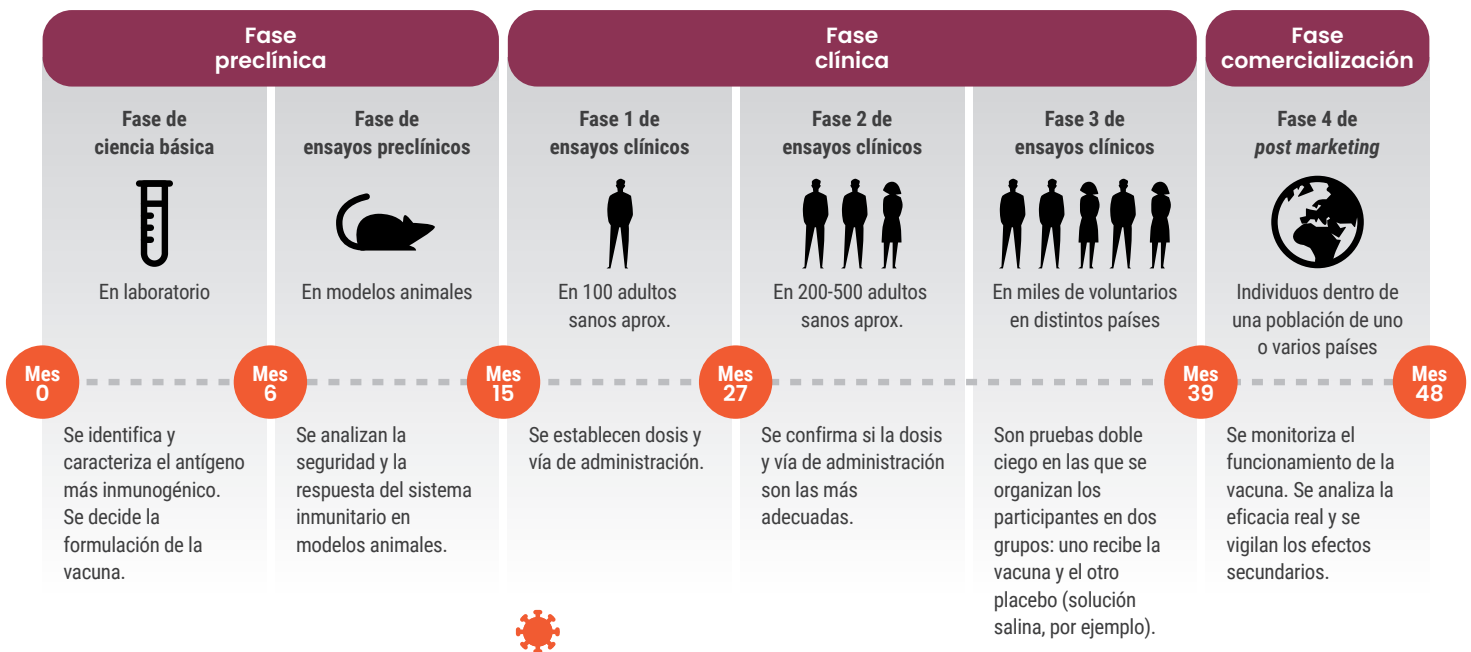
Las vacunas activan la respuesta específica primaria para generar memoria inmunológica.



Fases en el desarrollo de una vacuna

Una vacuna pasa por diferentes fases durante su desarrollo. Es un proceso muy lento, ya que es imprescindible garantizar tanto su eficacia como la seguridad de los pacientes.

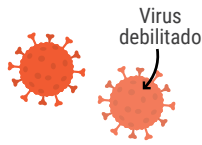
A pesar de la vacunación, la población debe mantener las medidas de protección



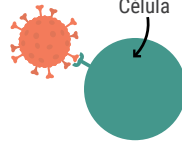
Tipos de vacunas en desarrollo frente a la Covid-19. Respuesta humoral

Vacunas basadas en virus atenuados. Vacuna "clásica"

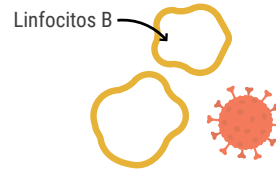
Sinovac
Sinopharm



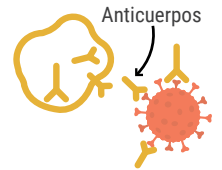
Contienen un virus debilitado o inactivado que no produce la enfermedad.



El virus debilitado infecta las células como un virus normal.



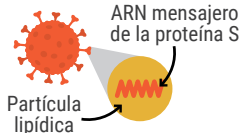
El sistema inmunológico se activa: los linfocitos B detectan al virus.



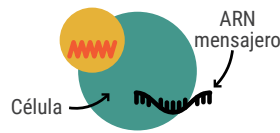
Los linfocitos B generan anticuerpos específicos que desactivan el virus.

Vacunas basadas en ARN sintético de la proteína S

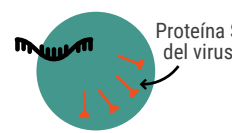
Moderna
BioNTech-Pfizer



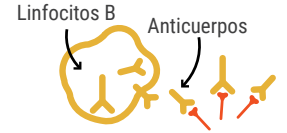
La vacuna contiene ARN mensajero de la proteína S en nanopartículas lipídicas.



El ARN mensajero penetra en la célula.



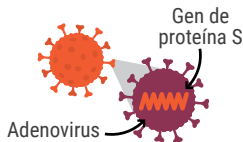
A partir del ARN mensajero se sintetiza la proteína S en el interior celular y esta se expone en la superficie de la "célula vacunada".



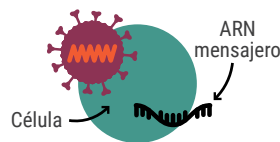
Los linfocitos B reconocen a la proteína S como extraña y generan anticuerpos neutralizantes específicos frente a la misma.

Vacunas basadas en vectores virales no replicativos

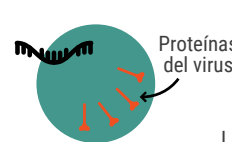
Oxford-AstraZeneca
CanSino
Johnson & Johnson



El gen de la proteína S se incorpora a un vector viral no replicativo.



Este vector viral no replicativo penetra en las células donde el gen de la proteína se traduce a ARN mensajero.



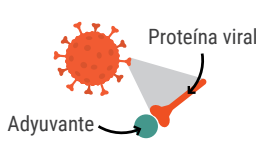
El ARN mensajero genera proteínas S del virus dentro de las células.



Los linfocitos B detectan las proteínas S y generan anticuerpos específicos.

Vacunas basadas en proteínas

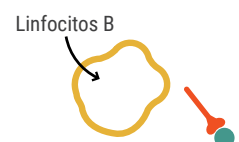
Novavax
Clover



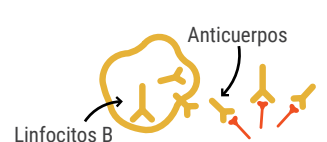
Las proteínas S del virus se sintetizan y se combinan con un adyuvante que potencia la respuesta inmune.



Las proteínas virales mezcladas con los adyuvantes circulan por la sangre activando el sistema inmunológico del individuo vacunado.



Los linfocitos B reconocen la proteína viral como extraña, se activan y secretan anticuerpos específicos.



Los anticuerpos sintetizados por los linfocitos B nos protegen de una posible infección por el coronavirus.

Vacunas contra la Covid-19 según la fase de desarrollo

Enero 2021



Puedes consultar información actualizada en la web de *The New York Times: Coronavirus Vaccine Tracker*

Desarrollo de vacunas españolas



Luis Enjuanes, Isabel Sola y Sonia Zúñiga (CNB-CSIC)

Vacuna basada en replicones ARN no infectivos. Se eliminan del virus los genes de virulencia.

Fase 1/2



Vicente Larraga (CIB-CSIC)

Vacuna basada en ADN recombinante con genes de la espícula.

Fase 1/2

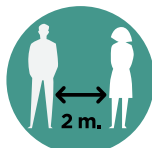


Mariano Esteban y Juan García Arriaza (CNB-CSIC)

Vacuna basada en el vector MVA (vaccinia) no replicativo en el que se han incluido genes de la proteína de superficie.

Fase 1/2

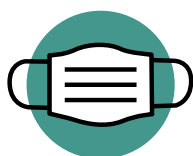
Prevención contra la Covid-19



Distanciamiento social

No reunirse sin mascarilla con personas de fuera de tu entorno habitual.

Algunas medidas de prevención

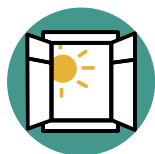


Uso de mascarilla

Las **mascarillas deben estar bien ajustadas** a los entornos faciales. No hacerlo puede provocar fugas y una pérdida de rendimiento de hasta el 50%.

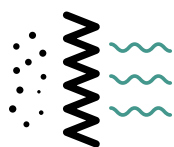


Algunos grupos del CSIC trabajan en el **diseño de mascarillas biodegradables** FFP2 y FFP3 y viricidas para dispositivos reutilizables de alta protección.



Ventilar en espacios cerrados

La **recirculación del aire** (ventilación suficiente y efectiva) previene el contagio.



Los **aviones utilizan filtros HEPA** que eliminan el 99,99% de partículas como virus y bacterias.

Los **aires acondicionados** incluyen filtros de carbono activo para la eliminación de olores y filtros antipartículas, pero no filtros HEPA.



Toser en el brazo/codo



Uso frecuente de gel hidroalcohólico



Lavarse las manos frecuentemente



Uso de pañuelos desechables



Desinfección de superficies

El **uso de radiación UV** en el rango 220-270 nm es muy adecuado para eliminar microorganismos y virus presentes en el aire y en superficies lisas.



Si hay síntomas, aislamiento y llama a tu centro de salud.

Para protegerme a mí

Para proteger a los demás

Mascarillas higiénicas

Especificaciones UNE



Mascarillas quirúrgicas

Tipo I



Tipo II



Tipo IIR



FFP1 sin válvula de exhalación



FFP2 sin válvula de exhalación



Mascarillas EPI

FFP3 sin válvula de exhalación



FFP2 con válvula de exhalación



FFP3 con válvula de exhalación



Eficaz



Eficaz con distanciamiento físico, higiene de manos y otras recomendaciones



No eficaz

Hay que **evitar la contaminación medioambiental** y tirar las mascarillas usadas a los contenedores correspondientes.



Fake News

Fue creado en un laboratorio

Estudios filogenéticos apuntan a que el virus proviene de murciélagos y ha pasado a humanos a través de un hospedador intermedio, probablemente el pangolín. Las zoonosis son la principal causa de epidemias y pandemias y se producen cuando especies que habitualmente no conviven, lo hacen, permitiendo que ciertos patógenos salten de una especie a otra.

El coronavirus se transmite por picaduras de mosquitos

“Ha sido modificado genéticamente para hacerlo más infectivo”

Se han secuenciado diferentes cepas del SARS-CoV-2 procedentes de diferentes países. **No se han encontrado evidencias de modificaciones genéticas artificiales** que impliquen capacidades infectivas mejoradas, en comparación con otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV. Las mutaciones descritas corresponden a la evolución “natural” de los genomas virales.

“SARS-CoV-2 puede transmitirse a través de ondas de las redes 5G”

Los virus no pueden viajar a través de ningún tipo de onda de red móvil o internet.

LLEVAR MASCARILLAS AUMENTA LA PROBABILIDAD DE DAR POSITIVO

Las mascarillas no favorecen el “secuestro” de patógenos en las vías respiratorias, aumentando así la probabilidad de dar positivo.

“Las vacunas contra la gripe o neumonía son eficaces contra el SARS”

Ninguna de ellas genera una respuesta inmune específica contra este virus.

Las PCR dan muchos falsos positivos y pueden detectar otros virus

La PCR es una técnica altamente específica de diagnóstico precoz debido a su alta sensibilidad. La **probabilidad de obtener un falso negativo es muy baja**. La probabilidad de obtener un falso positivo es aún menor si la técnica se lleva a cabo con los controles adecuados

LA INGESTA DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS Y MINERALES CURA LA INFECCIÓN

Los micronutrientes y vitaminas son beneficiosos para un buen funcionamiento del sistema inmune. Sin embargo, **no existe ningún estudio que apoye la idea de que ayuden específicamente a la cura del SARS-CoV-2.**

¿Las personas asintomáticas no contagian la Covid-19?

¿Es cierto que usar mascarilla causa envenenamiento por dióxido de carbono?

Las mascarillas homologadas no producen ningún tipo de deficiencia respiratoria ni intoxicación. Son permeables tanto al O₂ como al CO₂.

Los antibióticos son eficaces en la prevención y el tratamiento del coronavirus

Beber alcohol protege frente a la Covid-19

Trump sugiere inyectar desinfectante y luz a enfermos de la Covid-19 para matar al virus

Ningún producto desinfectante o agente de limpieza (lejía, etanol, metanol...) impide o previene el contagio por coronavirus mediante su ingesta o inyección. Dichos productos son altamente tóxicos y en ocasiones letales.

¡Vacúnate contra la infodemia!

1. Consulta

Distingue entre opiniones e información objetiva.

2. Sospecha

Investiga y recoge información de fuentes adicionales.

3. Contrasta

Procura informarte en organismos oficiales.

4. No compartas

Si dudas o piensas que puede ser una *fake news*, no compartas.



OMS



ISCIII

CSIC: Consejo Superior de Investigaciones Científicas

- Principal organismo público de investigación en España.
- Creado el 24 de noviembre de 1939.
- Heredero de la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas (JAE), creada en 1907, cuyo primer presidente fue Santiago Ramón y Cajal.
- 7ª institución pública de investigación mundial.
- 120 Institutos de Investigación.
- 11.000 personas (investigadores, personal de apoyo y gestión).



El CSIC estudia la influencia del microbioma intestinal en la respuesta inmune a la infección por Covid-19

CIENTÍFICOS DEL CSIC DESARROLLAN RECUBRIMIENTOS PARA REDUCIR LA PRESENCIA DEL CORONAVIRUS EN SUPERFICIES

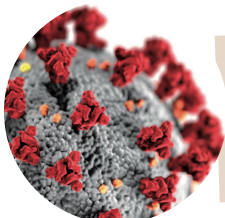


El CSIC recibe de HP 90.000 euros y la donación de una bioimpresora 3D para impulsar la investigación de la Covid-19

LLEGAN AL MERCADO LAS MASCARILLAS SANITARIAS CON NANOFIBRAS DESARROLLADAS POR EL CSIC



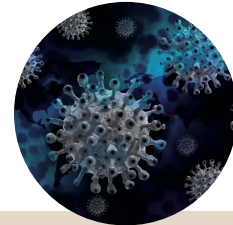
Un solo genotipo del coronavirus generó el 60% de los casos en la primera semana de marzo



Una nueva mutación del SARS-CoV-2 surgió en España en verano y se extendió por Europa

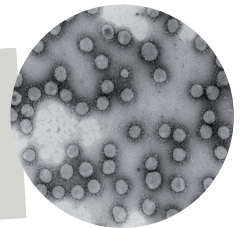


A raíz de la pandemia, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) puso en marcha una **Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI)** denominada **Salud Global/Global Health**, en la que colaboran 330 grupos de investigación de diferentes especialidades para aportar soluciones a la pandemia Covid-19.

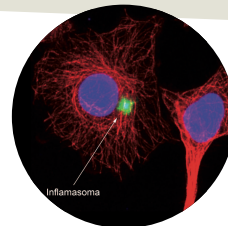


El CSIC publica un informe que resume el conocimiento científico sobre la Covid-19 y los proyectos de investigación en marcha

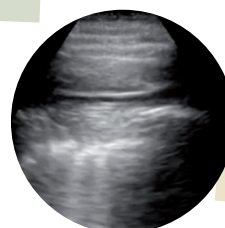
Investigadores del CSIC buscan reforzar las mucosas nasales y orales para impermeabilizarlas ante el SARS-CoV-2



Un proyecto del CSIC ensaya moléculas que frenen la tormenta de citoquinas causada por el SARS-CoV-2 en casos graves



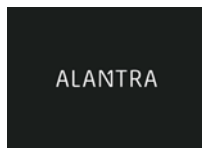
Investigadores del CSIC trabajan en un spray antiviral para 'engañar' al coronavirus y detener la infección



Investigadores del CSIC desarrollan un ecógrafo pulmonar para la detección y seguimiento de la Covid-19

DONACIONES

endesa



ferrovial



Julian Ochoa **Fotógrafo**



GARAJE DE IDEAS



CBRE

creartelia.



LIBREANDO
CLUB



interxion
A DIGITAL REALTY COMPANY



rtve

LEYTON



BROOKLYN
★ FITBOXING ★

La pandemia COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, se ha convertido durante este último año en una de las peores amenazas para la historia de la humanidad. Su impacto en todo el planeta ha planteado un desafío sin precedentes para la sociedad. El CSIC tomó la iniciativa en marzo de 2020 con el lanzamiento de la Plataforma Salud Global, orientada a buscar soluciones desde la ciencia ante la pandemia, y ha canalizado este esfuerzo contando desde el primer momento con el trabajo coordinado e ininterrumpido de nuestros investigadores y con el apoyo de la sociedad en su conjunto. La plataforma ha movilizado y coordina a más de 300 grupos de investigación de más de 90 centros del CSIC, en seis temáticas de trabajo, que tratan de cubrir con un enfoque interdisciplinar todos los aspectos de la pandemia: Prevención, Enfermedad, Contención y Diagnóstico, Tratamiento y Vacunas, Impacto social, y Comunicación.

Gracias al apoyo recibido a través de nuestro ministerio, convocatorias y donaciones directas de entidades públicas y privadas, y de particulares, a quienes queremos agradecer la confianza depositada, el CSIC desarrolla más de 100 proyectos de investigación, que abarcan desde el desarrollo de antivirales, anticuerpos y antiinflamatorios, la monitorización de la transmisión, el estudio del genoma del virus y el impacto de las mutaciones, las características del microbioma intestinal y la genética de los pacientes, su respuesta inmune a la infección y a la vacunación, hasta la fabricación y puesta en el mercado de mascarillas, sistemas de diagnóstico y contención del virus, así como estudios realizados sobre la percepción social de las medidas, especialmente sobre el impacto en residencias de mayores. Los tres proyectos de desarrollo de vacunas que lidera el CSIC arrancaron también al comienzo de la pandemia, como una apuesta estratégica para demostrar la capacidad de desarrollar de principio a fin una vacuna propia en España.

Los proyectos de investigación han dado lugar por el momento a más de 800 resultados de investigación, más de 150 artículos en revistas de alto impacto, más de 180 resultados de transferencia protegidos, un máster propio, así como numerosos informes y guías científicas, y múltiples acciones de comunicación, divulgación y educación.

Este documento tiene como objetivo difundir desde un enfoque global las principales investigaciones a nivel mundial, y las respuestas y soluciones basadas en proyectos en los dominios en que los grupos de investigación del CSIC son expertos. En estos intensos meses de trabajo, la plataforma Salud Global se ha convertido en una estructura estable de cooperación científica dimensionada a las expectativas cambiantes que ha demandado esta brutal pandemia. Su consolidación, reforzando su estructura y mecanismos de coordinación, en particular el enlace con el sector clínico, nos prepara para hacer frente a los nuevos desafíos y oportunidades, y el desarrollo de iniciativas con empresas en nuestro país, tan necesario para configurar una respuesta ante esta y futuras pandemias.

