

## INFORME CIENTÍFICO-DIVULGATIVO: UN AÑO DE CORONAVIRUS SARS-COV-2

*\* Este informe resume el conocimiento adquirido a lo largo de 2020 en torno al coronavirus SARS-CoV-2 y está realizado con la evidencia científica disponible hasta la fecha de su elaboración (última quincena de año).*

*Elaborado por José A. Plaza, periodista científico y coordinador de Contenidos Digitales en la Unidad de Comunicación del ISCIII. Revisión de José Alcamí, virólogo del Centro Nacional de Microbiología (CNM); Jesús Oteo, director del CNM-ISCIII, y Marina Pollán, directora del Centro Nacional de Epidemiología (CNE-ISCIII).*

### Origen y biología del virus

El primer caso conocido de infección por el nuevo coronavirus se notificó el pasado 31 de diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan<sup>1</sup>. Desde las primeras investigaciones se observó que el posteriormente denominado SARS-CoV-2 es un virus similar a otros coronavirus ya conocidos, pero con características específicas<sup>2</sup>. Los coronavirus son una familia de virus que pueden infectar distintas especies animales, y cuya infección se asocia en seres humanos al desarrollo de infecciones respiratorias. El SARS-CoV-2 guarda parecido con el coronavirus relacionado con el Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) detectados en 2003 y 2012, respectivamente<sup>3</sup>, pero a los coronavirus que más se parece es a otros que tienen un origen animal e infectan, entre otros, a murciélagos<sup>4</sup>.

El origen exacto del SARS-CoV-2 no se ha podido desvelar aún, aunque sí se sabe que la transmisión a las personas llegó desde un animal, quizás directamente desde un murciélago o mediante la infección de una especie intermedia, como ocurre en el SARS y el MERS<sup>5</sup>. Al nuevo coronavirus se le denominó SARS-CoV-2 y a la enfermedad que causa, COVID-19<sup>6</sup>.

En enero comenzaron a secuenciarse los primeros genomas del SARS-CoV-2. En España, en el mes de marzo, científicos del Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) realizaron la [secuenciación completa del virus](#) gracias al uso de muestras respiratorias de pacientes procedentes de diferentes áreas geográficas de España. [La secuenciación genómica](#) es un proceso de investigación que permite conocer mejor las características del virus, y [rastrear cómo ha evolucionado y se ha propagado por el mundo](#) gracias a estudios de genética y epidemiología molecular.

Al igual que todos los virus, el SARS-CoV-2 ha ido sufriendo pequeñas mutaciones genéticas, algo que siempre sucede cuando los virus van generando copias de su genoma en el proceso de infección. La investigación de estas mutaciones ha permitido a la comunidad científica conocer diferentes variantes o linajes del virus, que ayudan a explicar su origen, evolución y difusión. Con estos resultados se sabe que el SARS-CoV-2 no muta en exceso, aunque dada su diseminación pandémica es necesario realizar una vigilancia estrecha de estas mutaciones y analizar si estas

variantes pueden alterar la evolución, extensión o gravedad de la pandemia. Un ejemplo de ello es la detección de la variante denominada VUI 202012/01, [descrita recientemente en el Reino Unido](#) y que se asocia a un posible aumento de la transmisión aún no confirmado. Por el momento no se ha determinado que las mutaciones del virus adquiridas ahora hayan aumentado su letalidad<sup>7</sup>.

El hecho de que se seleccionen variantes con ventajas evolutivas, como una posible mayor transmisibilidad, es un proceso natural. Al respecto, una [investigación realizada por científicos del ISCIII](#) publicada en noviembre concluyó que las variantes genéticas más frecuentes del SARS-CoV-2 al principio de la epidemia acabaron siendo sustituidas por otras variantes virales caracterizadas por presentar la mutación D614G, que se asocia a mayor capacidad de transmisión<sup>8</sup>. Esta mutación en la proteína de la espícula del virus le dota por tanto de una ventaja evolutiva, lo que le ha permitido imponer su circulación a lo largo del tiempo y llegar a ser la variante dominante. La reciente descripción de nuevas variantes recuerda la importancia de las redes de vigilancia que, mediante técnicas de epidemiología molecular, caractericen el impacto de estas nuevas mutaciones.

El SARS-CoV-2 tiene un ciclo biológico similar al de otros coronavirus como el SARS y el MERS<sup>3</sup>. Tener un conocimiento preciso de las diferencias con estos coronavirus es fundamental, no sólo desde el punto de vista académico; conocer la estructura y los mecanismos de replicación del virus son elementos esenciales para avanzar en el desarrollo de tratamientos y vacunas. Como ejemplo, el estudio de su estructura permitió saber desde los primeros meses de la pandemia que el virus utiliza una proteína situada en su superficie, la proteína de la espícula (proteína S), para penetrar en las células humanas, gracias a la unión de esta proteína con el receptor ACE-2 de nuestras células<sup>5</sup>. La unión de esta proteína y este receptor actúa como la llave que permite al SARS-CoV-2 comenzar cada nueva infección, por lo que la investigación de este mecanismo es una de las claves para comprender aspectos como la capacidad de infección y para bloquear esta interacción mediante fármacos o vacunas.

### **Mecanismos de transmisión y pruebas diagnósticas**

Las vías de contagio entre personas con el SARS-CoV-2 son también similares a las descritas para otros coronavirus. Se reconocen distintas formas de transmisión que todavía se siguen estudiando: la principal son las secreciones de personas infectadas, principalmente por transmisión aérea, producida al hablar, toser o estornudar, por lo que el uso de mascarillas se ha convertido en uno de los principales métodos de contener su dispersión. La infección también se puede transmitir por contacto con objetos contaminados con estas secreciones, seguido del contacto con la mucosa de la boca, la nariz o los ojos, razón por la cual la higiene de manos es otro de los métodos preventivos más recomendados desde el inicio de la pandemia.

La transmisión aérea del virus (lo que conocemos como aerosoles) es una forma de transmisión cuya importancia se ha destacado en los últimos meses, tras hallarse evidencias de que partículas con SARS-CoV-2 pueden permanecer suspendidas en el aire<sup>10</sup>. Por ello, la ventilación de espacios cerrados y la recomendación de evitar interiores en la medida de lo posible se han ido sumando en los últimos meses a las demás recomendaciones para [prevenir el contagio](#).

¿Cómo se diagnostica la infección por SARS-CoV-2? La prueba más fiable para el diagnóstico microbiológico de la COVID-19, que ha entrado en 2020 de lleno en el conocimiento popular, es la denominada PCR (reacción en cadena de la polimerasa)<sup>11</sup>. Esta técnica detecta el virus en una muestra respiratoria, principalmente mediante un exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, y determina con una muy alta sensibilidad y especificidad si una persona está o no infectada. La PCR es una técnica que ya se aplicaba previamente para el diagnóstico de múltiples patologías infecciosas; básicamente consiste en la amplificación del material genético del virus, mediante la realización de múltiples copias, lo que facilita su posterior detección.

La aplicación de la técnica de PCR en el diagnóstico de una nueva enfermedad, y el posterior desarrollo de kit comerciales que faciliten su aplicación en todos los hospitales, requiere de un importante trabajo de desarrollo. En este sentido, el CNM del ISCIII tuvo un importante papel en la primera fase de la pandemia, ya que desarrolló la primera técnica de PCR diagnóstica disponible en España, gracias a la cual pudieron descartarse y confirmarse los primeros casos de COVID-19. Una vez que se desarrollaron técnicas comerciales, el CNM puso en marcha un programa de validación de prototipos comerciales de PCR de compañías biotecnológicas españolas. En el mes de abril la capacidad de producción de reacciones de PCR de las empresas españolas se situó en 200.000 reacciones semanales; esta capacidad ha ido aumentando considerablemente en los últimos meses y se sitúa en varios millones de reacciones a la semana.

Por otro lado, la detección de antígenos mediante test rápidos ha ganado protagonismo en los últimos meses; se trata de una prueba que permite identificar proteínas del virus con mayor rapidez que la PCR y en el lugar de atención al paciente. Existen gran cantidad de test de este tipo y no todos tienen la misma fiabilidad y eficacia, por lo que es necesario hacer estudios de validación que indiquen cuáles son realmente fiables. Aunque con una sensibilidad un poco menor que la PCR, algunos test de detección de antígenos han mostrado elevada fiabilidad, sobre todo en personas con síntomas compatibles con COVID-19 y durante los primeros 5-7 días desde el inicio de los síntomas<sup>12</sup>. El CNM también está teniendo un papel clave en la coordinación de estudios de validación de estos test de detección de antígenos, lo que ha permitido su inclusión en la [estrategia nacional de diagnóstico y control de la enfermedad](#).

También se dispone de pruebas serológicas, que permiten detectar anticuerpos frente al coronavirus con una muestra de sangre; es decir, dan información sobre si una persona ya ha pasado la infección. Por lo general, los organismos internacionales y el Ministerio de Sanidad desaconsejan su uso como herramienta diagnóstica, ya que los anticuerpos tardan varios días, incluso semanas, en aparecer y son detectables durante meses, lo que dificulta la interpretación de los resultados<sup>11</sup>. Sin embargo, pueden ser muy útiles en estudios de seroprevalencia, en investigación, en ensayos clínicos y en el seguimiento de la eficacia de vacunas.

Existen dos tipos de pruebas serológicas. Las técnicas rápidas aportan el resultado en pocos minutos, pero pueden presentar más resultados falsos positivos y negativos; las técnicas serológicas de alto rendimiento, como los test de ELISA, permiten la detección de anticuerpos de forma automatizada con una elevada sensibilidad, y son las técnicas de referencia en serología para otras muchas enfermedades infecciosas. En general, las pruebas serológicas pueden detectar tres tipos de anticuerpos (denominados IgM, IgG e IgA), que se pueden detectar o no en función de varios factores, entre los que destaca el tiempo que ha pasado desde la infección y la gravedad de los síntomas; su presencia o ausencia no aporta información suficiente para confirmar o desmentir una infección activa.

## Manifestaciones clínicas y respuesta inmunitaria

Con respecto a la sintomatología, el SARS-CoV-2 no causa los mismos síntomas en todas las personas y, de hecho, muchas no desarrollan ningún síntoma; son las personas que se denominan asintomáticas, pero que pueden transmitir la infección<sup>13</sup>. Quienes sí desarrollan sintomatología pueden presentarla de forma múltiple y variable. Tos; dolor de garganta; fiebre, anosmia (pérdida del olfato); ageusia (pérdida del gusto); dolor muscular; dolor de cabeza; dificultad respiratoria y diarrea son algunos de los síntomas más comunes, pero las personas infectadas no necesariamente desarrollan todos estos síntomas, que pueden aparecer de forma aislada y con diferente intensidad, o no aparecer en ningún momento. El contagio se puede producir desde antes de que comience la sintomatología, que cuando aparece suele iniciarse pocos días después de la infección.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, además de afectar las vías respiratorias, también tiene la capacidad potencial de infectar numerosos órganos y de generar una gran diversidad clínica de manifestaciones<sup>14-16</sup>. Como se ha mencionado, la mayoría de pacientes muestran sintomatología leve, o incluso son asintomáticos, por lo que pueden pasar la COVID-19 sin mayores problemas, muchas veces sin saberlo. No obstante, aproximadamente en un 15-20% de casos la enfermedad se agrava y su desarrollo puede provocar diferentes cuadros clínicos<sup>17</sup>. Los problemas respiratorios son las más comunes y pueden derivar hacia una fase crítica, que en un pequeño porcentaje de casos (en torno al 1%) puede provocar la muerte<sup>18</sup>.

Cuando la enfermedad se desarrolla y alcanza una fase grave, entre las posibles manifestaciones clínicas se han identificado las siguientes: infección en los pulmones, con aparición de neumonía y disminución del oxígeno que llega a la sangre; alteración en el funcionamiento de los riñones, incluido el fallo renal agudo; patología cardiovascular, como arritmias, trombosis o miocarditis; fallo hepático; alteraciones en el sistema digestivo, con náuseas, diarrea o dolor abdominal; problemas neurológicos, desde migrañas y convulsiones a meningitis e ictus; y cuadros inflamatorios generalizados que pueden ocasionar un fallo multiorgánico<sup>18</sup>.

Normalmente el sistema inmunitario es capaz de controlar el virus antes de que se extienda por el organismo, evitando que llegue a los pulmones. Al igual que en todas las infecciones, el sistema inmunitario reacciona [con diferentes armas y en diferentes etapas](#) para combatir el virus<sup>19</sup>. En el caso del SARS-CoV-2, el denominado sistema del interferón ofrece una respuesta eficaz<sup>20</sup> en las primeras fases de la infección, que permitiría bloquear la diseminación del virus y conceder al organismo el tiempo necesario para la generación de una respuesta inmunitaria más específica y potente. En una segunda fase se ponen en marcha los mecanismos de inmunidad específica -anticuerpos y linfocitos- que generan una respuesta muy potente y específica frente al virus, que consigue controlar la infección en la mayoría de los casos<sup>21,22</sup>. En algunos pacientes también se produce una reacción inmunitaria excesiva o mal regulada, que puede contribuir al desarrollo de síntomas graves, no sólo a nivel pulmonar sino general<sup>22</sup>.

## Epidemiología: incidencia, seroprevalencia y letalidad

Según las cifras oficiales, que probablemente estén infravaloradas dada la imposibilidad real de detectar y cuantificar todos los casos, desde los inicios de 2020 hasta la fecha de publicación de este informe (finales de diciembre) se han contabilizado en todo el mundo [más de 80 millones](#)

[de casos de infección por SARS-CoV-2](#), que han provocado más de 1,75 millones de fallecimientos notificados hasta el momento.

[En España](#) se han comunicado hasta la fecha de publicación de este documento más de 1,85 millones de casos y casi 50.000 personas fallecidas, según las cifras de casos confirmados notificados oficialmente al Ministerio de Sanidad por las comunidades autónomas, lo que deja una tasa de mortalidad estimada de en torno a 106 fallecimientos por cada 100.000 habitantes.

[Un estudio](#) coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología sobre la primera ola, publicado este mes de diciembre<sup>23</sup>, evidenció que el confinamiento nacional -que se produjo entre el 15 de marzo y el 21 de junio- logró detener la progresión de la epidemia de COVID-19, y confirmó la gravedad de la pandemia en adultos mayores de 70 años en España y en profesionales sanitarios: uno de cada cinco casos de COVID-19 identificados era sanitario, con un 77% de mujeres entre este colectivo. También reveló que los hombres y los pacientes con enfermedad cardiovascular o renal crónica tuvieron mayor riesgo de complicaciones graves y muerte por COVID-19. En la segunda mitad de 2020 se ha extendido una segunda ola pandémica por todo el mundo, que continúa activa en España y que ha causado cientos de miles de nuevos casos.

La infección por coronavirus SARS-CoV-2 no afecta a todos por igual. Desde los primeros resultados de las investigaciones epidemiológicas se observó que la edad y el sexo de las personas afectadas eran dos de los principales factores de riesgo de gravedad, aunque no los únicos<sup>24</sup>. De forma generalizada, las personas mayores suelen sufrir una enfermedad más grave, con mayor probabilidad de complicaciones; también se ha comprobado que la COVID-19 afecta más a los hombres que a las mujeres<sup>25</sup>, y que en niños y jóvenes la infección es más leve.

La incidencia y gravedad de la infección se puede relacionar con la presencia de diferentes comorbilidades (existencia de otras enfermedades previas), pero hay que tener en cuenta otros posibles factores, como el tabaquismo, la obesidad<sup>24</sup>, la respuesta inmunitaria<sup>20-22,26</sup> y factores genéticos<sup>27-29</sup>. Por último, como en todas las epidemias, la población socialmente más vulnerable puede verse más afectada por sus condiciones de vida (riesgo de exclusión, acceso al sistema, motivos socio-sanitarios y laborales...).

En España se ha desarrollado uno de los estudios más completos a nivel mundial para conocer la circulación del nuevo coronavirus midiendo los anticuerpos que se producen en las personas infectadas, el denominado [ENE-COVID](#)<sup>30</sup>, que permitió estimar que la prevalencia de la infección en la población española en la primera ola de la pandemia se situó en torno a un 5% de media (es decir, algo más de dos millones de personas tuvieron contacto con el virus), aunque con importantes variaciones por provincias y comunidades autónomas. Los resultados preliminares de la cuarta ronda del estudio (las tres primeras se presentaron en mayo, junio y julio) [se han dado a conocer en diciembre](#) y señalan que casi un 10% de la población española (unos 4,7 millones de personas) habría estado infectada desde el inicio de la pandemia.

Esta investigación también ha aportado datos para estimar la letalidad del virus (porcentaje de personas fallecidas entre la población afectada), que es variable según países y que en España se sitúa en torno al 1%. Según estos datos, derivados de [un estudio liderado por el ISCIII y publicado en noviembre](#)<sup>31</sup>, la letalidad estimada en población no institucionalizada estaría entre un 0,8 y un 1,1 por cada 100.000 casos.

Este trabajo confirma una vez más lo que la comunidad científica lleva observando desde el inicio de la pandemia: fallecen más hombres que mujeres, y la letalidad es mucho mayor entre personas mayores. Más concretamente, la letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en España es significativamente mayor en hombres (entre 1,1% y el 1,4%) que en mujeres (entre el 0.6% y el 0.8%), y aumenta de manera exponencial en las personas infectadas por encima de los 50 años, de nuevo especialmente entre varones. De esta manera, en pacientes de más de 80 años, la letalidad puede rondar el 12-16% en hombres y el 4,5-6,5% en mujeres, mientras que en personas jóvenes las cifras son mucho menores: se estima que en menores de 50 años sólo se produce un fallecimiento por cada mil personas y, en menores de 30, una muerte por cada 10.000 infectados.

### Tratamientos y vacunas

Apenas se dispone de tratamientos específicos efectivos contra la COVID-19, pese a la intensa labor de investigación y al [abanico de opciones](#) que se llevan estudiando en todo el mundo desde los primeros meses del año. [Los ensayos clínicos](#), el método científico utilizado por los investigadores para probar la seguridad y la eficacia de posibles terapias antes de su aprobación, han sufrido este año una auténtica revolución debido a la colaboración global, su número, su agilidad y las circunstancias especiales en su aprobación y regulación, entre otras cuestiones.

Dos grandes estudios multicéntricos -Solidarity, promocionado por la OMS<sup>31</sup>, y Recovery, realizado en Reino Unido<sup>32-34</sup> - han analizado en distintas ramas la eficacia de diferentes opciones terapéuticas frente al COVID-19 y son los que han aportado datos más robustos.

Los corticoides son los únicos fármacos que parecen haber demostrado cierta utilidad para luchar contra la infección por SARS-CoV-2, al permitir reducir la mortalidad en pacientes graves, aunque su eficacia es aún objeto de investigación. Los ensayos Recovery<sup>33</sup>, Solidarity<sup>32</sup> y diversos meta-análisis<sup>36</sup> señalan una mejora en hospitalizados graves, por lo que su uso se ha generalizado en los últimos meses. Por otro lado, el anticoagulante heparina también se está utilizando para combatir problemas de coagulación, mientras su uso sigue investigándose.

La experiencia con fármacos antivirales utilizados previamente en otras patologías no ha demostrado resultados positivos. Remdesivir, un fármaco desarrollado frente al Ébola, mostró eficacia limitada en determinados grupos de pacientes<sup>37</sup>, pero otros estudios no han confirmado un beneficio claro, por lo que actualmente la OMS desaconseja su uso por falta de evidencia<sup>33</sup>. Otro fármaco con los principios activos lopinavir y ritonavir, inhibidor de la proteasa frente al VIH, tampoco ha demostrado eficacia<sup>34</sup>; y la hidroxicloquina, a pesar del entusiasmo mediático inicial, no ha mostrado actividad en cualquier grupo de pacientes con COVID-19<sup>32,35,38</sup>.

Otras alternativas, como el medicamento tocilizumab -que combate la inflamación y se utiliza en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide- tampoco han podido demostrar beneficios significativos<sup>39</sup> en ensayos controlados, al no disminuir la mortalidad en pacientes graves. La utilización de plasma de pacientes ya recuperados para tratar a pacientes con infección aguda y transferir anticuerpos que bloqueen el virus<sup>40</sup> tampoco ha mostrado un efecto beneficioso en estudios recientes<sup>41</sup>, aunque siguen varios ensayos clínicos en marcha, cuyos resultados estarán disponibles en 2021.

Globalmente se puede concluir que las estrategias de reposicionamiento de fármacos, que consisten en utilizar fármacos útiles en otras enfermedades, no han resultado exitosas. Se necesitarán fármacos específicamente desarrollados frente a distintas dianas de SARS-CoV-2 para poder tener medicamentos eficaces que complementen la acción de las vacunas.

En el campo de las vacunas el escenario es diferente. Las primeras acaban de aprobarse, tras un esfuerzo global sin precedentes para desarrollar prototipos y acelerar su puesta a punto. En diciembre ha comenzado la vacunación de los grupos considerados prioritarios en diversos países del mundo, entre ellos los Estados de la Unión Europea como España, en los que el 27 de diciembre pasará a la historia como el primer día de la campaña de vacunación contra la COVID-19.

[Hay muchos prototipos en desarrollo, en diferentes fases de ensayos clínicos](#). Diez vacunas han entrado o finalizado los ensayos en fase III, el último eslabón en el desarrollo antes de la comercialización. Se pueden clasificar las vacunas desarrolladas frente a la COVID-19 en dos grupos<sup>42</sup>: las clásicas y las innovadoras. Las vacunas clásicas incluyen las de virus inactivados o muertos, virus atenuados y subunidades proteicas. Las vacunas novedosas agrupan las compuestas de ADN y ARN, ya como moléculas ‘desnudas’ o transportadas mediante vectores, generalmente virus atenuados de otras especies, como los adenovirus.

Las primeras en alcanzar la aprobación de las agencias reguladoras han sido las vacunas ARN de las compañías Pfizer-Biontech y Moderna. Estas vacunas tienen un perfil de seguridad muy bueno y han demostrado un grado de protección por encima del 95%. Cuatro vacunas (de las compañías Astra-Zeneca, Janssen, Cansino y Gamaleya), basadas en vectores adenovirales, están en fase avanzada de desarrollo, con estudios clínicos con resultados favorables según los primeros datos publicados<sup>43</sup>, por lo que es probable que sean aprobadas en breve.

España participa en ensayos internacionales de vacunación y también está desarrollando prototipos propios. Una decena de proyectos, basados en diferentes tecnologías, están en fase preclínica y a la espera de comenzar las pruebas en ensayos clínicos con pacientes.

La búsqueda de vacunas no representa en absoluto la única investigación que España tiene en marcha. Es numerosa la lista y la temática de proyectos en desarrollo en torno al SARS-CoV-2 y la COVID-19, [tal y como refleja el Ministerio de Ciencia e Innovación](#). Estos trabajos incluyen estudios epidemiológicos, ensayos clínicos, desarrollo de métodos diagnósticos, estudios sobre la biología del virus y la respuesta inmune y el desarrollo de fármacos y vacunas. [Muchas de estas investigaciones están financiadas por el FONDO-COVID-19](#) del ISCIII, una convocatoria extraordinaria para sufragar investigaciones que se puso en marcha en el mes de abril y que está financiando más de un centenar de proyectos.

## Vigilancia

A lo largo del año la evolución de la pandemia ha dejado clara la importancia de monitorizar la difusión del SARS-CoV-2 y la COVID-19, un problema de salud pública que requiere de continuo conocimiento para poder evaluar e implantar medidas de forma precoz. El ISCIII, como organismo dedicado a la vigilancia de la salud pública, tiene un papel destacado en este seguimiento. Los sistemas de vigilancia epidemiológica o de vigilancia de salud pública

se basan en la notificación sistemática de información sobre problemas específicos de salud en poblaciones, su procesamiento y análisis, para su posterior utilización en la toma de decisiones.

En la pandemia por el SARS-CoV-2 los sistemas de vigilancia se han enfrentado a la necesidad de notificar y analizar miles de casos casi en tiempo real. Han tenido que adaptarse a una nueva enfermedad, con una prevalencia elevada, para la que no se dispone de archivo histórico y que obliga a disponer de información a corto plazo para la toma de decisiones, por lo que se han tenido que modificar procedimientos, aportar recursos y desarrollar estrategias de vigilancia adaptadas a la situación creada por la pandemia.

Uno de los ejemplos más claros de esta necesidad se ha visto este mes con la difusión de la variante del virus localizada en Reino Unido. Las mutaciones del virus pueden, o no, tener repercusiones sobre la transmisión, el diagnóstico, la cobertura vacunal, etc., por lo que se hace imprescindible una continua vigilancia epidemiológica y microbiológica, una labor en la que la caracterización de nuevas variantes del virus precisa de su secuenciación y del análisis de sus mutaciones.

## **Cierre**

El año 2020 pasará a la historia como el año de la pandemia de COVID-19. Además del enorme impacto sanitario y económico, y del altísimo número de muertos y personas afectadas que está dejando, el coronavirus SARS-CoV-2 ha cambiado la forma de vida y los usos sociales en gran parte del mundo, y está generando un importante impacto cultural y emocional. La pandemia está mostrando fragilidades a escala mundial, pero también algunas fortalezas: la labor del personal sanitario, el trabajo en los laboratorios de investigación de todo el mundo y la colaboración social frente a una situación nueva y de una enorme dureza, entre otras.

Este informe resume el conocimiento que hasta el momento se tiene del coronavirus SARS-CoV-2, una información que se irá ampliando en 2021 y en años venideros. La investigación que se sigue haciendo, la esperada labor de las vacunas, el posible hallazgo de tratamientos y la continuación de medidas de prevención y salud pública, entre otros esfuerzos, permitirán superar esta pandemia, que supone un nuevo aviso de la necesidad de reunir conocimientos y recursos para afrontar otras crisis científicas y sanitarias similares que puedan producirse en un futuro.

## **BIBLIOGRAFÍA CITADA**

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020. Feb 15;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.



2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar; 579 (7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
3. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
4. Graham RL, Baric RS. SARS-CoV-2: Combating Coronavirus Emergence. *Immunity*. 2020 May 19;52(5):734-736. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.016.
5. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
6. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS and Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
7. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S. et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043. Epub 2020 Jul 3.
8. Díez-Fuertes F, Iglesias-Caballero M, García Pérez J et al. A founder effect lead early SARS-CoV-2 transmission in Spain. *J Virol*. 2020 Oct 30;JVI.01583-20. doi: 10.1128/JVI.01583-20.
9. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
10. Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020 Oct 16;370(6514):303-304. doi: 10.1126/science.abf052.
11. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2249-2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259.

- 12.** Merino-Amador P, Guinea J, Muñoz-Gallego I, et al. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 Rapid 1 Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Artículo pre-publicado en medRxiv; preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20230375>.
- 13.** Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep;98:180-186. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.052.
- 14.** Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 15.** Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- 16.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- 17.** Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):669-677. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- 18.** Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C A rampage through the body. *Science.* 2020 Apr 24;368(6489):356-360. doi: 10.1126/science.368.6489.356.
- 19.** Vabret N, Britton GJ, Gruber C et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020 Jun 16;52(6):910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
- 20.** Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020 Aug 7;369(6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027.
- 21.** Zohar T, Loos C, Fischinger S et al. Compromised Humoral Functional Evolution Tracks with SARS-CoV-2 Mortality. *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1508-1519.e12. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.052.

- 22.** Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020 Jun 1;217(6):e20200678. doi: 10.1084/jem.20200678.
- 23.** Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(50):pii=2001431.
- 24.** Zheng Z, Peng F, Xu B et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
- 25.** Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020 Dec;588(7837):315-320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
- 26.** Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585.
- 27.** Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 15;383(16):1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
- 28.** Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature.* 2020 Dec 11. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y.
- 29.** Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
- 30.** Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):535-544. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
- 31.** Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *BMJ.* 2020 Nov 27;371:m4509. doi: 10.1136/bmj.m4509.

- 32.** WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19. Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
- 33.** Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- 34.** Horby PW, Mafham M, Bell JL et al. RECOVERY Collaborative Group Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020 Oct 5;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- 35.** Horby P, Mafham M, Linsell L et al. RECOVERY Collaborative Group, , Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
- 36.** Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV et al. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
- 37.** Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 ACTT-1 Study Group Members. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- 38.** Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. BCN-PEP-CoV2 Research Group. *N Engl J Med.* 2020 Nov 24;NEJMoa2021801. doi: 10.1056/NEJMoa2021801.
- 39.** Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Dec 17. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
- 40.** Casadevall A and Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19 . *J Clin Invest.* 2020 Apr 1;130(4):1545-1548. doi: 10.1172/JCI138003.
- 41.** Simonovich VA, Burgos Prats LD et al. PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Nov 24;NEJMoa2031304. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.

42. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide *Nature* 580 , 576–577. doi:10.1038/d41586-020-01221-y.

43. SARS-CoV-2 vaccines in development. Krammer F. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):516-527. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.

## ENLACES DIVULGATIVOS RECOMENDADOS

- Guía ISCIII con información y recursos sobre COVID-19. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/Biblioteca/Paginas/Guia-COVID.aspx>
- ¿Cómo cambian los virus? Publicado en *The Conversation* el 10 de marzo. <https://theconversation.com/como-cambian-los-virus-132996>
- Glosario de términos epidemiológicos. Informe del Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del ISCIII. Publicado el 8 de abril. <https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-05/glosario-terminos-epidemiologicos.pdf>
- El enigma del coronavirus: por qué unos lo sufren tanto y otros tan poco. Publicado en Agencia SINC el 24 de abril. <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-enigma-del-coronavirus-por-que-unos-lo-sufren-tanto-y-otros-tan-poco>
- The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Publicado en *Nature* el 28 de abril. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>
- ccu cgg cgg gca: las doce letras que cambiaron el mundo. Publicado en *Materia-Ciencia* (El País) el 11 de mayo. [https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080\\_203445.html](https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080_203445.html)
- La vacuna: el único camino de regreso a la vida anterior. Publicado en *Materia-Ciencia* (El País) el 31 de mayo. [https://elpais.com/elpais/2020/05/30/ciencia/1590828979\\_735960.html](https://elpais.com/elpais/2020/05/30/ciencia/1590828979_735960.html)
- How the virus won. Publicado en *The New York Times* el 24 de junio. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-spread.html>
- Six months of coronavirus: the mysteries scientists are still racing to solve. Publicado en *Nature* el 3 de julio. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01989-z>

- From 'brain fog' to heart damage, COVID-19's lingering problems alarm scientists. Publicado en *Science* el 31 de julio. <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/brain-fog-heart-damage-covid-19-s-lingering-problems-alarm-scientists>
- Invasion and response. Publicado en National Geographic el 14 de octubre. <https://www.nationalgeographic.com/magazine/2020/11/explore-how-coronavirus-attacks-the-body-and-how-the-body-fights-back/>
- Un salón, un bar y una clase: así contagia el coronavirus en el aire. Publicado en *Materia-Ciencia* (El País) el 28 de octubre. <https://elpais.com/ciencia/2020-10-24/un-salon-un-bar-y-una-clase-asi-contagia-el-coronavirus-en-el-aire.html>
- What the data say about asymptomatic COVID infections. Publicado en *Nature* el 18 de noviembre. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03141-3>.
- How science beat the virus. Publicado en *The Atlantic* el 14 de diciembre. <https://www.theatlantic.com/magazine/archive/2021/01/science-covid-19-manhattan-project/617262/>