

Diagnòstic, tractaments i vacunes contra la covid-19

Bonaventura Clotet

Director Clínic Territorial de Malalties Infeccioses. Gerència MetroNord ICS. Barcelona.

Servei de Malalties Infeccioses; IrsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona; Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya; Universitat Autònoma de Barcelona.

Secció de Ciències Biològiques. Institut d'Estudis Catalans. Barcelona.

Nota: actualització del text elaborat per a les Jornades de debat sobre la covid-19 organitzades per l'Institut d'Estudis Catalans, del 18 al 20 de maig de 2021.

El desembre de 2019, en un mercat de la ciutat de Wuhan (Hubei, Xina), apareix el que es considera el primer brot de la infecció pel SARS-CoV-2, el virus causant de la malaltia covid-19. Poc després, la covid-19 esdevé una pandèmia que capgirà l'economia mundial, fet que empeny tots els centres de recerca a involucrar-se en l'estudi d'aquest nou virus, generant més de 80.000 publicacions en revistes científiques revisades en només els primers 9 mesos, una producció científica mai vista fins al moment.

Ràpidament, el SARS-CoV-2 es classifica dins de la família dels coronavirus, que inclou virus que poden causar des de malalties molt lleus, com els refredats comuns, fins a malalties molt greus, com és el cas del SARS-CoV (2002) i el MERS (2012). El material genètic d'aquests últims és molt similar al d'un coronavirus que infecta ratpenats (RaTG13) i al d'un altre que infecta pangolins; per això, s'estima que el SARS-CoV-2 va poder saltar d'aquests animals als humans. Aquest tipus de malalties que passen d'un animal als humans s'anomenen zoonosis i representen l'origen de la majoria de les infeccions que pateixen els humans.

La covid-19 afecta les vies respiratòries superiors, a part dels pulmons, i això fa que aquest nou coronavirus sigui més contagiós. Això es deu al fet que les persones infectades, quan exhaleu, eliminen gotetes (aerosols) que contenen el virus. Si la persona que està davant d'una persona infectada no porta mascareta, està a menys de 2 metres de distància, s'hi està una estona perllongada (> 15 min), en un lloc poc ventilat i la persona infectada elimina gran quantitat de virus (cosa que passa amb els que tenen càrregues virals molt elevades a la saliva i secrecions orofaríngees), tots aquests factors determinen un alt risc de

contagi. La majoria de les infeccions es produeixen si s'està en contacte amb persones infectades des de 2 dies abans i fins a 5 dies després que s'hagin iniciat els símptomes. També és conegut que hi ha individus anomenats "alts contagiadors", que eliminen major quantitat de virus que la resta d'infectats.

El risc d'infecció s'ha calculat contemplant moltes variables (temps d'exposició, distància, parlar, cridar, cantar, tossir, fumar, ventilació del local, flux de l'aire en el local, metres quadrats del local, aforament, ús de mascareta, tipus de mascareta, etc.) mitjançant complicades fórmules matemàtiques. De totes maneres, aquest risc, de manera senzilla, el podríem resumir amb aquesta fórmula que donaria un valor aproximat:

$$\text{Risc d'infecció} = D \times T \times M/V$$

- D és la distància amb la persona infectada. Més de 2 metres li donaríem un valor d'1 i menys de 2 metres valor 5.

- T és el temps d'exposició. Menys de 15 minuts li donaríem valor 1 i més de 15 valor 5. En el moment d'escriure la primera versió d'aquest article, la variant anglesa era la prioritària però en el decurs d'un any, fent la revisió, han aparegut altres variants, essent la darrera l'anomenada òmicron, la més contagiosa de totes les sorgides des de l'inici de la covid-19. Per aquest motiu, probablement el temps hauria de modificar-se i contemplar un temps de referència de 10 minuts enlloc de 15 per ser molt més cautelosos i evitar al màxim el contagi.

- M és l'ús de mascareta. Si es porta mascareta donaríem valor 1 i si no es porta, valor 5.

- V és la ventilació del local. En un local molt ventilat o bé a l'aire lliure li donaríem valor 1 i si fos poc ventilat o tancat, valor 0,5.

Si escollim els valors que donen més risc ens surt 250 i si escollim els que s'associen a menor risc surt 1, o sigui que com més s'apropi el valor a 250, més probabilitat d'infectar-se hi ha. Aquesta fórmula proposada només vol donar un valor aproximat. Es podria millorar, i de fet hi ha altres fórmules segurament més precises que contempen més variables, però es tracta de fer-ho senzill i no donar

Correspondència: Bonaventura Clotet
Servei de Malalties Infeccioses
IrsiCaixa
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet, s/n
08916 Badalona
Adreça electrònica: bclotet@irsicaixa.es

fórmules que siguin de difícil càlcul. Amb aquesta fórmula es pretén introduir simplement els conceptes importants que permetran tenir presents les mesures de seguretat. De fet, no cal aplicar la fórmula amb números concrets sinó només els conceptes sense donar-los valors numèrics. És a dir, a més distància (> 2 metres), menys temps (< 10 min), ús de mascareta FFP2 i en una zona molt ventilada és probable que no hi hagi contagi.

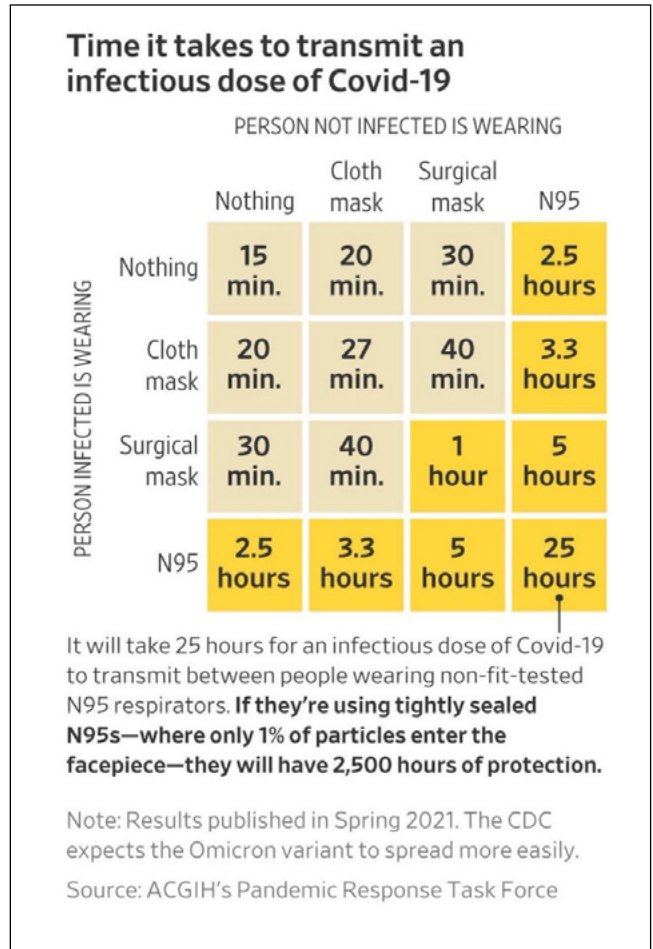
En un estudi recent encara no publicat, citat per *The Guardian* (11 de gener 2022), es menciona que el coronavirus perd molta infectivitat després de 20 minuts des que s'elimina per les vies aèries. Per un altre costat hi ha resultats que demostren que una mascareta FFP2 protegeix durant 25 hores de la infecció i si es porta molt ben ajustada pot assolir una molt llarga protecció (veure la Figura 1).

L'alta contagiositat ha portat a xifres epidemiològiques molt preocupants: 100 milions d'infeccions a tot el món i més de 2 milions de morts, segons les dades aportades pels països que fan seguiment en estimacions fetes el gener de 2021. El desembre de 2021, les xifres d'arreu del món havien crescut espectacularment, 273 milions de casos i 5,3 milions de morts. Amb la nova variant òmicron (molt més contagiosa que totes les anteriors), durant els primers 20 dies de 2022 es van infectar 700.000 persones a Catalunya.

El que perseguim és acabar amb la pandèmia gràcies a la implementació de les mesures de prevenció pertinents que acabem d'esmentar (ús de mascaretes, distància i aïllament social, espais molt ventilats, higiene de mans), la realització de tests d'antígens (test diagnòstic ràpid que permet detectar noves infeccions i confinar ràpid i adequadament), l'ús de tractaments per evitar la progressió de la malaltia cap a fases més avançades i greus, i el disseny de prototips de vacunes que ens permetran aconseguir una immunitat col·lectiva (> 90%).

Diagnòstic de la covid-19

El diagnòstic es fa mitjançant una PCR (de les seves sigles en anglès, *polymerase chain reaction* - reacció en cadena de la polimerasa), una tècnica de biologia molecular que amplifica el material genètic del virus obtingut a través de mostres de la nasofaringe, o mitjançant un test ràpid d'antígens. Si bé la prova diagnòstica a través de la PCR pot sortir positiva 3 dies abans de l'aparició dels símptomes, en el cas del test d'antígens el positiu pot aparèixer només 1-2 dies abans. És important destacar que el test d'antígens ens pot proporcionar el diagnòstic en 15 minuts, a diferència de la PCR, que pot trigar fins a 12 hores. Degut a la seva rapidesa, així com al seu baix cost econòmic, el test d'antígens és una bona eina diagnòstica ja que, tot i ser menys sensible que la PCR, és capaç de detectar en molt pocs minuts les persones amb més càrrega viral i, per tant, més contagioses¹⁻³ (Figura 2). A més a més, es pot repetir fàcilment cada 48-72 h si hi ha sospita de risc de contagi.



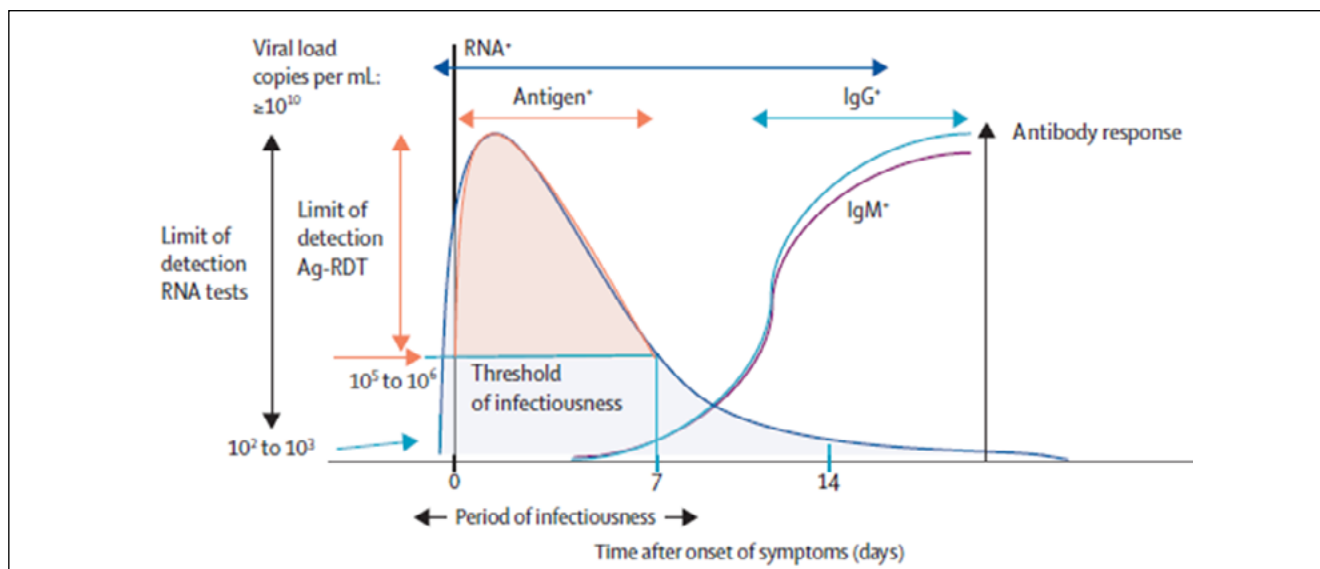
Font: ACGIH's Pandemic Response Task Force.

Caldran 25 hores perquè una dosi infecciosa de covid-19 es transmeti entre persones que porten mascareta FFP2 sense prova d'ajustament. Si s'utilitzen mascaretes FFP2 hermèticament tancades, on només un 1% de les partícules travessen la barrera, es tindran 2.500 hores de protecció.

FIGURA 1. Temps de protecció que ofereixen els diferents tipus de mascaretes

Amb la nova variant òmicron, la positivitats màxima del test d'antígens és als 3-6 dies des de l'inici dels símptomes. És bo recordar que amb les anteriors variants el risc alt de transmissió estava entre 2 dies abans de l'aparició de símptomes i 3 dies després, i el pic màxim d'eliminació viral el dia abans o el mateix dia d'aparició dels símptomes. Amb la variant òmicron, el pic màxim de presència de càrrega viral a nivell nasoorofaríngic està a 3 dies després del començament dels símptomes, és per això que un test ràpid d'antigen pot ser negatiu quan es fa en notar les primeres manifestacions (odinofàgia, cefalea i mucositat nasofaríngica, semblant al refredat comú)⁴.

Els tests d'antígens en infeccions per òmicron solen negativitzar al cap de 7 dies però poden persistir en un 10-15% dels pacients fins al dia 10-12 des de l'inici dels símptomes. Mentre hi hagi un test positiu d'antígens la persona és contagiosa i ha de seguir confinada.



Font: The Lancet³.

Període de temps òptim durant el qual es poden fer servir les proves moleculars i d'antígens per confirmar el diagnòstic clínic en un pacient infectat amb SARS-CoV-2, basant-se en els límits inferiors de detecció de virus d'aquestes proves, la dinàmica de la presència vírica i el període d'infectiositat al llarg del curs de la infecció, segons informa la literatura amb revisió d'experts. Les proves serològiques per detectar la resposta de l'hoste a la infecció s'utilitzen normalment al cap de 7 dies o més de l'aparició dels símptomes per determinar l'exposició o la transmissió o la infecció recent i s'utilitzen principalment per a la vigilància. TDR Ag = test de detecció ràpida d'antigen.

FIGURA 2. Fases de la infecció per SARS-CoV-2, càrrega viral i resultats dels tests

La detecció del virus per PCR pot perllongar-se fins a 6-8 setmanes, sobretot en les persones que han tingut malaltia greu i han hagut d'ingressar a l'hospital. No obstant, en una gran majoria, la prova ja surt negativa al cap de 2-4 setmanes des de l'inici dels símptomes. En alguns casos és molt important determinar la ctPCR (*cut-off threshold* PCR), ja que pot donar una idea de la càrrega viral. Els valors de la tècnica, però, s'han de llegir a la inversa del que semblaria lògic: sempre que el resultat sigui superior a 30 ens indicarà que la persona ja no és infectiva (baixa càrrega viral). Valors inferiors a 25 representen alta contagiositat (alta càrrega viral). Quan més baixa sigui la ctPCR, més càrrega viral, i més risc d'ésser infectiu.

Els dies previs a l'aparició de la simptomatologia són els més perillosos, ja que la persona pot contagiar sense ser-ne conscient degut a la manca de símptomes. L'equip del Dr. Oriol Mitjà ha dut a terme un estudi, en el qual demostren que l'aparició de símptomes manté relació amb la càrrega viral; a major càrrega viral, major probabilitat de desenvolupar simptomatologia i major contagiositat⁵.

Els símptomes més típics són mal de cap, febre, tos no productiva, pèrdua del gust i l'olfacte, sensació de cansament i, a vegades, diarrees. La pèrdua de l'olfacte es pot mantenir més d'un any en un 33% de les persones que la pateixen. Amb la nova variant òmicron hi ha molta menys afectació del gust i de l'olfacte.

El progrés de la malaltia ve determinat per diferents factors com, per exemple, l'edat o la resposta immune adaptativa de la persona, que, si és capaç de respondre de

manera molt potent, amb una bona coordinació entre limfòcits CD4 i CD8 anti-SARS-CoV-2, pot evitar que el virus segueixi infectant i la persona pateixi símptomes més greus. La gent gran (> 65 anys) sovint tenen respostes adaptatives no ben coordinades, en part per manca de cèl·lules T naive. Aquesta descoordinació s'associa amb mal pronòstic⁶. Així doncs, si la resposta immunològica és bona hi haurà una evolució favorable i en general no es tindran símptomes més enllà de 3-4 dies des de l'inici de la clínica. Aquests malalts, al cap de 10-12 dies deixen d'ésser contagiosos i es pot considerar que ja han superat la infecció. Això ho podem dir si aquesta infecció ha estat causada per la variant B.1 que té la mutació D614G en l'RBD (*receptor binding domain*) del virus i que era la variant majoritària abans que aparegués l'anomenada anglesa (B.1.1.7), que conté la mutació N501Y en l'RBD i és més contagiosa, i sembla que podria perdurar més el seu aïllament en els infectats. En el moment de revisar aquest article tenim la nova variant òmicron que representa ja la variant predominant en el nostre país. Com s'ha comentat anteriorment, en aquesta variant les infeccions solen negativitzar als test d'antigen al cap de 7 dies però en un petit percentatge de pacients la positivitat es pot allargar fins als 10-12 dies després de l'inici dels símptomes.

Per altra banda, si apareixen símptomes, i aquests persisteixen, es pot requerir l'ingrés de la persona a l'hospital. En els casos més avançats, el virus causa una pneumònia associada a molta inflamació i greu insuficiència respiratòria, a més de problemes de coagulació, que poden des-

embocar en un infart o un tromboembolisme. Aquesta fase la podem preveure analitzant els nivells d'algunes cèl·lules del sistema immunitari, com els limfòcits CD4; si són inferiors a 200 cèl·lules/mm³ és un senyal de mal pronòstic. D'altres indicadors (proteïna C reactiva, dímer-D, interleucina 6 [IL-6], ferritina, lactat-deshidrogenasa [LDH], limfòcits totals) són també molt útils per poder predir la gravetat de la infecció i prendre decisions clíniques i de tractament adients.

Tot i així, afortunadament, el 80% de les persones amb la infecció pel SARS-CoV-2 passen la malaltia de manera lleu o moderada. Segons les últimes dades, la mortalitat global de tots els infectats ronda l'1%, una dada que ha millorat moltíssim respecte a l'inici de la pandèmia, gràcies a la gran eficàcia de les vacunes. De totes maneres, per a aquells que no responen a les vacunes (immunodeficiències, malalties hematològiques, trasplantats, etc.) cal poder disposar de nous tractaments que evitin la progressió de la malaltia.

Tractaments per a la covid-19

S'estan estudiant molts fàrmacs diferents per tal de trobar tractaments específics contra la covid-19. D'una banda, s'està treballant en antivirals que bloquegin la infecció inicial i evitin la progressió a la fase de dany pulmonar.

En un primer moment es va pensar que la hidroxiclo-roquina podia ser d'utilitat. En aquells moments no hi havia cap altre fàrmac disponible de manera immediata i la hidroxiclo-roquina tenia activitat *in vitro* en un cert tipus de cèl·lules susceptibles a la infecció pel SARS-CoV-2. No obstant això, un estudi fet al nostre centre i liderat pel Dr. Oriol Mitjà va demostrar que no tenia cap eficàcia per prevenir la infecció de les persones que havien estat en contacte amb el virus⁷⁻⁹. Va ser molt important poder demostrar que aquesta substància no tenia activitat, ja que en molts països se'n feia molt ús. Gràcies a treballs fets per la Dra. Núria Izquierdo, de l'IrsiCaixa, es va esbrinar que la raó de la manca d'eficàcia estava relacionada amb el fet que la hidroxiclo-roquina només inhibia l'endocitosi del virus però no inhibia l'acció de les serin-proteases de membrana i el virus podia entrar igualment.

Actualment, l'antiviral més utilitzat a la clínica és el remdesivir¹⁰ que s'ha demostrat útil per prevenir la progressió de la malaltia i l'ingrés hospitalari quan s'administra e. v. durant 3 dies a l'inici dels símptomes. Un fàrmac recent anomenat Paxlovid (inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2) desenvolupat per Pfizer també és molt eficaç en reduir la progressió quan s'administra al principi de la malaltia. Tant el remdesivir com el Paxlovid redueixen en un 85% la progressió en els ingressos hospitalaris i els ingressos en UCI.

Actualment s'estan fent assajos clínics amb altres fàrmacs com la plitidepsina¹¹ (comercialitzada amb el nom

d'Aplidin), el baricitinib i el molnupiravir¹², entre d'altres. Sembla, però, que el molnupiravir administrat en pacients ingressats no demostra cap benefici clínic¹³.

En aquesta fase, també s'estudia la utilitat dels anticossos neutralitzants obtinguts del plasma de persones que ja han passat la covid-19 però no s'ha observat eficàcia clínica en els estudis fets fins ara. Possiblement es necessiten títols molt elevats d'anticossos neutralitzants, en el plasma de persones convalents (donants), i això no sempre es pot garantir. Actualment està en marxa un estudi amb dosis molt altes de gammaglobulines hiperimmunes, del National Institute of Health americà (NIH-INSIGHT 012/OTAC), coordinat a l'Estat espanyol pel Dr. Roger Paredes. En aquest estudi hi participa també la farmacèutica catalana Grifols, i es pretén demostrar que administrant les gammaglobulines molt inicialment es pot frenar la progressió.

D'altra banda, cal trobar medicaments que puguin aturar les fases més avançades en què hi ha una inflamació tan potent, a nivell pulmonar, que pot causar greus problemes d'insuficiència respiratòria. Per això, es fan servir molt els corticoesteroides, com la dexametasona¹⁴, i s'ha demostrat que el tocilizumab (estudi RECOVERY) és molt útil per reduir la mortalitat i altres paràmetres de gravetat en pacients ingressats amb hipoxèmia i inflamació sistèmica. Aquests beneficis es produeixen independentment del suport respiratori i addicionalment als beneficis proporcionats pels corticoides¹⁵.

De totes maneres, tot i els fàrmacs disponibles, cal seguir investigant i desenvolupant noves molècules que bloquegin el virus i que es puguin emprar en aquells pacients que no han respost a les vacunes.

Variants del SARS-CoV-2

A mesura que les persones arreu del món es van infectant, el virus va introduint canvis en el seu material genètic (mutacions) i es van generant noves variants. Aquests canvis es produeixen a l'atzar cada cop que el SARS-CoV-2 es reproduïx i, en alguns casos, li confereixen noves capacitats que li són útils, com poder infectar millor o evitar el sistema immunitari de les persones. Aquest fet li proporciona un avantatge davant les altres variants i així esdevé una nova variant que arriba a predominar a nivell global. Pura selecció natural.

Actualment les noves variants que hem pogut descriure són la B.1.1.7, descrita per primer cop a Anglaterra, la B.1.1.28, descrita per primer cop al Brasil i la B.1.351, descrita per primer cop a Sud-àfrica. Totes elles han inclòs la mutació N501Y, que les fa més contagioses, però les originades a Brasil i a Sud-àfrica també inclouen la mutació E484Y i la K417N, que causen una alteració en la regió del virus on s'uneixen els anticossos (RBD) i pot provocar que les vacunes siguin menys eficaces davant d'aquestes variants del virus.

Darrerament ha aparegut a Sud-àfrica la variant òmicron que presenta moltes més mutacions que fins i tot la variant beta i que té resistència als anticossos generats per les vacunes, a no ser que la persona tingui un títol alt d'aquests. Per aquest motiu s'ha endegat la vacunació amb una tercera dosi de vacuna. S'ha observat que administrar la tercera dosi fa augmentar molt el títol d'anticossos neutralitzants i també millora molt la immunitat cel·lular contra el SARS-CoV-2.

La combinació de diferents prototips de vacuna sembla molt eficaç quan ens plantegem la tercera dosi. Així, doncs, si s'han rebut dues dosis de Pfizer o d'AstraZeneca o de Janssen, administrar una dosi de Moderna potencia molt la resposta immunitària i la fa més perllongada.

La variant òmicron és la responsable de totes les infeccions en aquests moments (gener de 2022). Això es deu, com ja hem comentat abans, a la gran infectivitat que presenta i que s'associa a una major càrrega viral en les secrecions orofaríngees de les persones infectades amb aquesta variant. No obstant i gràcies a les vacunes, l'òmicron té una menor mortalitat que l'anterior variant, la delta.

A la Figura 3 es presenta un resum de les diferents variants que han aparegut fins ara i les mutacions que les caracteritzen.

Vacunes contra la covid-19

Actualment hi ha més de 500 prototips de vacuna en desenvolupament però, de moment (març de 2021), només de Pfizer, Moderna, Janssen i AstraZeneca estan acceptades per l'European Medicines Agency (EMA). Sabem que aquestes vacunes són protectores i ara cal analitzar si aquesta protecció és efectiva davant totes les variants i durant quant de temps¹⁶. Noves vacunes formades a partir de proteïnes recombinants estan en fase de desenvolupament clínic i aviat s'autoritzaran (una d'elles és la que produeix la companyia catalana HIPRA).

A curt termini sembla que les vacunes sí que podrien protegir de totes les variants actualment identificades, però encara no es tenen dades del que passarà a mig-llarg termini i tot apunta que serà necessari revacunar per poder estar protegits contra algunes de les noves variants. A més a més, cal determinar durant quant de temps es mantenen els títols d'anticossos neutralitzants, si aquest nombre d'anticossos és suficient per protegir-nos d'una possible reinfecció i com vacunar a tota la població mundial.

Amb l'aparició de la variant òmicron, per exemple, s'ha observat que conté unes mutacions en l'RBD (*receptor binding domain*) que fan que la variant sigui resistent als anticossos neutralitzants generats per la infecció natural amb variants anteriors i també als generats després de la vacunació quan ja fa temps que s'han rebut les dues dosis de vacuna. És per aquest motiu que, com ja hem comentat anteriorment, s'ha accelerat l'administració de la tercera

dosi de vacuna amb la finalitat d'augmentar molt el títol d'anticossos neutralitzants i així pal·liar l'augment de resistència de la variant òmicron.

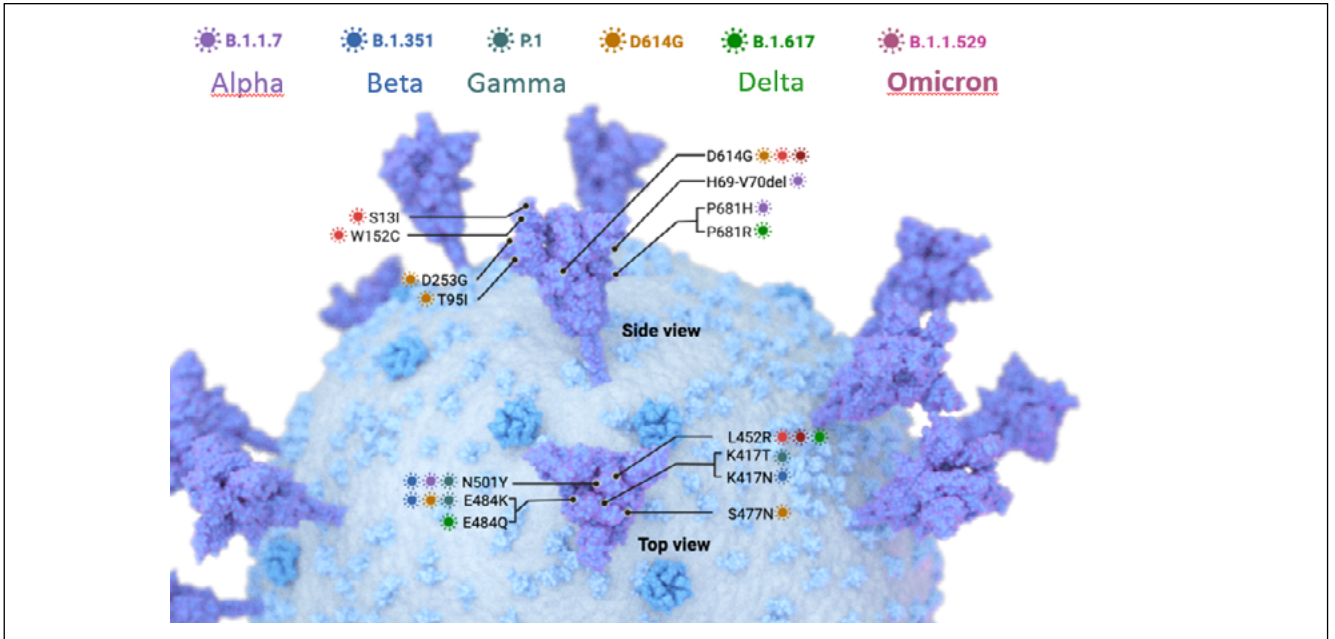
En un estudi fet a Suïssa sobre la mortalitat setmanal en infeccions per covid-19 (Figura 4) s'observa que una persona no vacunada té un risc de morir per la infecció 9 vegades més alt que un vacunat amb la doble pauta i 48 vegades més alt que un vacunat amb tres dosis.

Darrerament la vacuna feta de proteïna recombinant per la companyia HIPRA, en la qual des de l'IrsiCaixa i des de la Fundació de la Lluita contra les Infeccions, a l'Hospital Germans Trias i Pujol hi col·laborem molt estretament, promet ser una vacuna molt eficaç. Al mes de gener de 2022 s'estan iniciant els estudis en Fase III que permetran confirmar aquesta eficàcia.

Paral·lelament, des del consorci CBIG, format per IrsiCaixa, juntament amb el Barcelona Supercomputing Center (BSC), el Centre de Recerca en Salut Animal (IRTA-CReSA) i Grifols, estem treballant en el desenvolupament d'una vacuna molt prometedora, també basada en proteïna recombinant, i que seria capaç de bloquejar totes les variants, inclosa la recent apareguda òmicron. A hores d'ara s'han analitzat els resultats obtinguts en models animals i els resultats són molt esperançadors: la vacuna desenvolupada protegeix el 100% dels animals exposats al virus. S'estan dedicant molts esforços per poder traslladar tot aquest coneixement a assajos clínics en humans. És indubtable que calen moltes vacunes per poder arribar a vacunar a tota la població del planeta i que fins que no s'hagi aconseguit una immunització superior al 90% no aconseguirem que l'epidèmia esdevingui endèmia en tots els països. Si hi ha llocs a on la vacunació no es fa de forma massiva, hi hauran noves infeccions i en cadascuna d'elles hi ha el risc que el virus muti i apareguin noves variants resistents a les vacunes i fins i tot als fàrmacs desenvolupats contra el SARS-CoV-2. Cal que les vacunes arribin arreu del món i que es facin campanyes de sensibilització per aconseguir que tothom es vacuni.

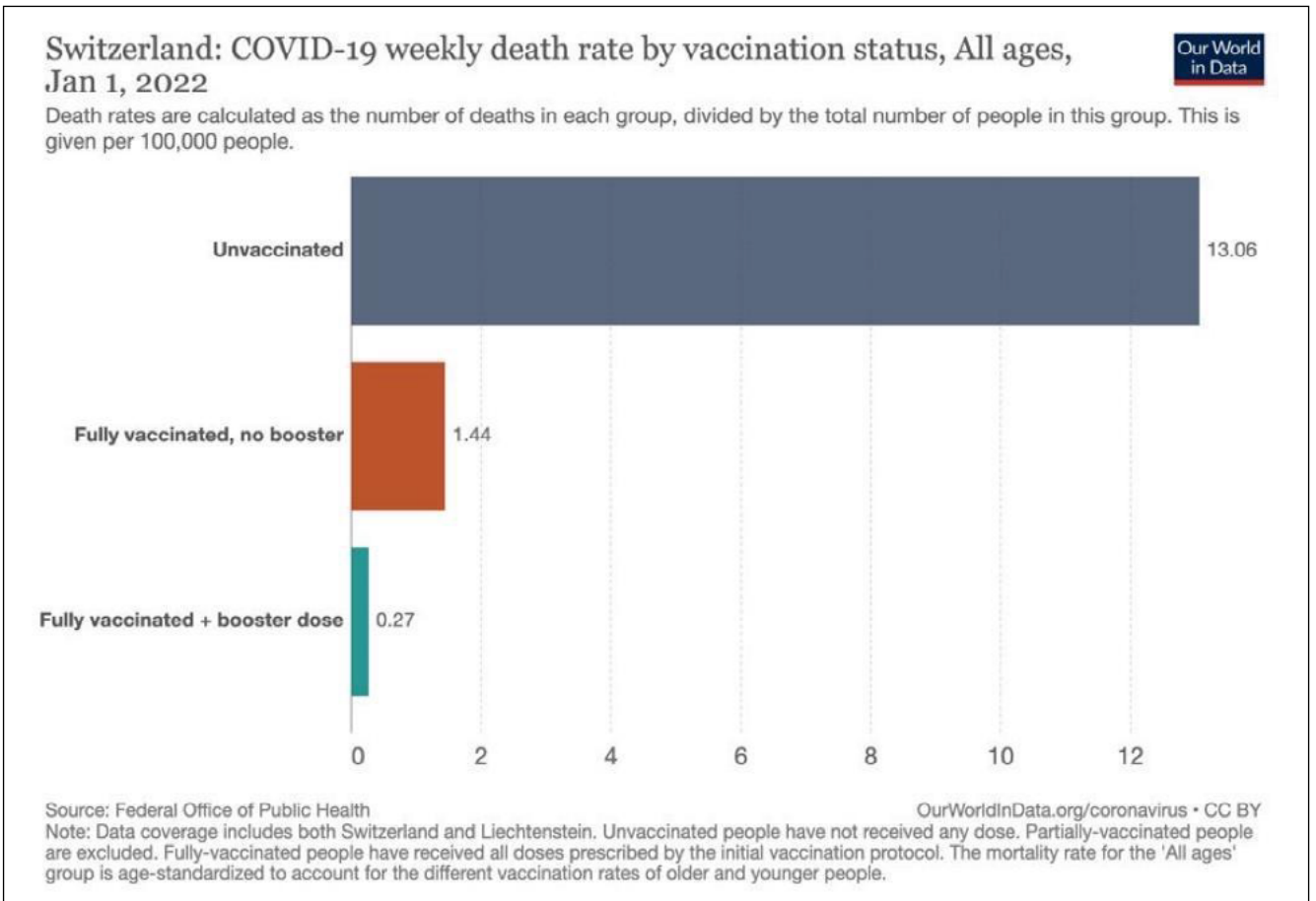
REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Alemany A, Baró B, Ouchi D, Rodó R, Ubals M, Corbacho-Monné M, et al. Analytical and clinical performance of the panbio COVID-19 antigen-detecting rapid diagnostic test. *J Infect.* 2021 May;82(5):186-230. Consultable a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.033>. Accés el 18 de maig de 2021.
2. Baro B, Rodo P, Ouchi D, Bordoy AE, Saya Amaro EN, Salsench SV, et al. Performance characteristics of five antigen-detecting rapid diagnostic test (Ag-RDT) for SARS-CoV-2 asymptomatic infection: a head-to-head benchmark comparison. *J Infect.* 2021;82(6):269-75. Consultable a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445321001912?via%3Dihub>. Accés el 31 de desembre de 2021.
3. Peeling RW, Heymann, Yik-Ying Teo, PJ Garcia. Diagnostics for Covid-19: moving from pandemic response to control. *www.thelancet.com*. Published on line December 20, 2021. Consultable a: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1). Accés el 31 de gener de 2022.



Font: Il·lustració d'Emily Taylor (SARS-CoV-2 Variants of Concern). Creada amb Biorender.

FIGURA 3. Diferents variants del SARS-CoV-2 i mutacions que les caracteritzen



Font: Federal Office of Public Health, Suïssa.

FIGURA 4. Mortalitat setmanal a Suïssa en infeccions per covid-19 a 1 de gener de 2022

4. Torjesen I. Covid-19: Peak of viral shedding is later with omicron, Japanese data suggest. *BMJ*. 2022;376:o89. doi:10.1136/bmj.o89. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/376/bmj.o89>. Accés el 31 de gener de 2022.
5. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021 May;21(5):629-36. Consultable a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906723/>. Accés el 31 de desembre de 2021.
6. Moderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute Covid 19 and association with age and disease severity. *Cell*. 2020;183:996-1012.
7. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al, for the BCN-PEP-CoV2 Research Group. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):417-27. Consultable a: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021801>. Accés el 18 de maig de 2021.
8. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild coronavirus disease 2019: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4073-81. Consultable a: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>. Accés el 31 de desembre de 2021.
9. Revollo B, Tebe C, Peñafiel J, Blanco I, Perez-Alvarez N, Lopez R, et al. Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb 11;76(3):827-9. Consultable a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717339/>. Accés el 31 de desembre de 2021.
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 - Final report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-26. Consultable a: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764>. Accés el 31 de desembre de 2021.
11. Rodon J, Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, Noguera-Julian M, Paredes R, Mateu L, et al. Identification of plitidepsin as potent inhibitor of SARS-CoV-2-induced cytopathic effect after a drug repurposing screen. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 25;12:646676. Consultable a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8033486/>. Accés el 31 de desembre de 2021.
12. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021 Jan;6(1):11-8. Consultable a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755744/>. Accés el 31 de desembre de 2021.
13. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with covid-19. *NEJM Evid*. 2021;1(2). DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100044>.
14. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. Consultable a: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>. Accés el 31 de desembre de 2021.
15. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-45. Consultable a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621006760?via%3Dihub>. Accés el 31 de desembre de 2021.
16. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1412-23. Consultable a: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101765>. Accés el 31 de desembre de 2021.