

Diagnòstic, tractaments i vacunes contra la COVID-19

BONAVENTURA CLOTET¹

Càtedra de la Sida i Malalties Relacionades de la Universitat de Vic –
Universitat Central de Catalunya i Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

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 (Kamps *et al.*, 2021). Poc després, la COVID-19 esdevé una pandèmia que capgira 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 només els primers nou 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), el MERS (2012) i el SARS-CoV-2 (2019). El material genètic d'aquest últim és molt similar al d'un coronavirus que infecta ratpenats (RaTG13) i al d'un altre que infecta pangolins, per la qual cosa s'estima que el SARS-CoV-2 va poder saltar d'aquests animals als humans. Aquest procés s'anomena zoonosi i és el causant de la majoria de les malalties infeccioses en 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, en exhalar, eliminen gotetes de menys de 5 micres (aerosols) i de més de 5 micres que contenen el virus. Si la persona que és davant d'un infectat no porta mascareta, és a menys de dos metres de distància, s'hi està una estona perllongada (>15') en un lloc poc ventilat, l'infectat elimina una gran quantitat de virus (cosa que passa amb els que tenen càrregues virals molt elevades a la saliva i les secrecions orofaríngees)..., tots aquests factors determinen un alt risc de contagi. La majoria de les infeccions es produeixen per estar en contacte amb persones

1. A/e: BClotet@irsicaixa.es.

infectades des de dos dies abans fins a cinc dies després que hagin iniciat els símptomes. També és conegut que hi ha individus dits «alts contagiadors» que eliminen més quantitat de virus que la resta d'infectats. El risc d'infecció s'ha calculat tenint presents moltes variables (temps d'exposició, distància, parlar o cridar o cantar o tossir, ventilació del local, flux de l'aire al 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 de la persona infectada en metres. A més de 2 metres li donaríem un valor 1, i a menys de 2 metres, un valor 5.

— T és el temps d'exposició. A menys de 15 minuts li donaríem un valor 1, i a més de 15', un valor 5. Actualment, amb la variant anglesa prioritària (molt més contagiosa) al nostre medi, el temps hauria d'ésser superior o inferior a 10'.

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

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

Aquesta és una fórmula «inventada» que només vol donar un valor aproximat. Es podria millorar moltíssim. De fet, n'hi ha de molt millors i que contempnen més variables (Jones *et al.*, *BMJ*, 2020; 370:m3223).

Es tracta de fer-ho senzill i no donar fórmules que siguin de difícil càlcul. Amb aquesta fórmula vull introduir 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. O sigui, amb més distància (> 2 metres), menys temps (<10' amb la variant anglesa), ús de mascareta FFP2 i en una zona molt ventilada, és probable que no hi hagi contagi.

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 que perseguim és acabar amb la pandèmia gràcies a la implementació de les mesures de prevenció pertinents que acabem d'esmentar i que podem resumir de nou —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 ràpidament 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.

El diagnòstic es fa mitjançant la PCR (per les sigles en anglès, *Polymerase Chain Reaction*), 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 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. A causa de la seva rapidesa, i del 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 contagioses (Alemany *et al.*, 2021; Baró *et al.*, 2021) (vegeu la figura 1). A més a més, es pot repetir fàcilment cada 48-72 hores si hi ha sospita de risc de contagi.

La detecció del virus per PCR pot perllongar-se fins a 6-8 setmanes, sobretot en els que han tingut malaltia severa i han hagut d'ingressar a l'hospital. No obstant, en una gran majoria la prova surt positiva al cap de 3-4 setmanes després de

FIGURA 1. Fases de la infecció pel SARS-CoV-2, càrrega viral i resultats dels test



FONT: Aquesta gràfica ha estat extreta d'un xat anomenat «En memoria del Dr. Marco Merma». Es basa en les publicacions científiques que s'esmenten en la mateixa figura (*Nature* (2020), 581 (7809): 465-469; *NEJM* (2020), 26: 383 (22), e120; *Lancet Microbe* (2020), S2666-5247 (20): 30172-30175).

l'inici dels símptomes. És molt important determinar la ctPCR (*cut-off threshold PCR*). Sempre que sigui superior a 35 ens indicarà que la persona ja no és infectiva. Valors inferiors a 25 representen una alta contagiositat. Com més baixa és la ctPCR, més risc hi ha de ser infectiu.

Els dies previs a l'aparició de la simptomatologia, però, són els més perillosos, ja que la persona pot contagiar sense ser-ne conscient a causa de la manca de símptomes. El meu equip ha dut a terme un estudi, liderat per Oriol Mitjà, en el qual demostrem que l'aparició de símptomes manté relació amb la càrrega viral; com més càrrega viral, més probabilitat de desenvolupar simptomatologia i més contagiositat (Marks *et al.*, 2021).

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. El progrés de la malaltia ve determinat per diferents factors, com per exemple l'edat o el sistema immunitari innat de la persona, que, si és capaç de respondre de manera molt potent, pot evitar que el virus segueixi infectant i la persona pateixi símptomes més greus. Així doncs, si l'evolució és favorable i no es tenen símptomes, als 10 dies la persona deixa de ser contagiosa i podem dir que ha superat la infecció. Això ho podem dir si la infecció ha estat causada per la variant B.1, que té la mutació D614G en el RBD (*receptor binding domain*) del virus, i que era la variant majoritària abans de que aparegués l'anomenada anglesa (B.1.7.7), que conté la mutació N501Y en el RBD i és més contagiosa i sembla que podria perdurar més el seu aïllament en els infectats. Ara és ja la variant predominant al nostre país. D'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 que afecta els pulmons i molta inflamació, a part de problemes de coagulació que poden desembocar 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, que, si són inferiors a 200 cèl·lules/mm³, és un senyal de mal pronòstic. D'altres indicadors (proteïna C reactiva, Ddímer, IL-6, ferritina, 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 un 80% de les persones amb la infecció pel SARS-CoV-2 passen la malaltia de manera lleu o moderada. La mortalitat darrerament ronda l'1,1%, una dada que ha millorat moltíssim respecte a l'inici de la pandèmia, però que cal seguir reduint encara més amb l'ajuda de nous tractaments que evitin la progressió de la malaltia.

Fins ara s'han testat molts fàrmacs diferents, però encara no s'ha trobat cap tractament específic 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 hidroxiclороquina podria ser

d'utilitat, però un estudi fet al nostre centre i liderat per Oriol Mitjà va demostrar que no tenia cap eficàcia per prevenir la infecció de les persones que havien estat en contacte amb el virus (Mitjà *et al.*, 2021; Mitjà *et al.*, 2020; Rebollo *et al.*, 2020). Actualment l'antiviral més utilitzat a la clínica és el remdesivir (Beigel *et al.*, 2020), i s'estan fent assaigs clínics amb fàrmacs com la plitidepsina (Rodon *et al.*) (comercialitzada amb el nom d'Aplidina) i el Molnupiravir (Cox *et al.*, 2021), entre d'altres. En aquesta fase també s'estudia la utilitat dels anticossos neutralitzants obtinguts del plasma de persones que ja han passat la COVID-19 o bé immunoglobulines hiperimmunes, obtingudes també de donants de plasma però més concentrades i potents que el plasma de malalts convalescents. L'equip d'Oriol Mitjà, dintre del Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Germans Trias i Pujol, amb el suport de Grifols, està duent a terme aquests estudis clínics. Sembla molt probable que tant la gammaglobulina hiperimmune com el plasma de malalts convalescents i alguns anticossos monoclonals puguin tenir eficàcia si s'administren durant les primeres 72 hores d'haver-se iniciat els símptomes. En fases més avançades és molt probable que la utilitat sigui limitada, ja que aleshores predomina molt més la inflamació.

D'altra banda, cal trobar medicaments que puguin aturar les fases més avançades, en les quals hi ha una inflamació tan potent que pot causar greus problemes. Per això, es fan servir molt els corticosteroides com la dexametasona (RECOVERY Collaborative Group, 2021), i s'està avaluant l'eficàcia de fàrmacs com el tocilizumab (RECOVERY Collaborative Group, 2021), la colquicina, el baricitinib, etc. De totes maneres, la cosa més eficient és trobar estratègies que puguin bloquejar la infecció i evitar la inflamació i, per això, actualment els estudis se centren en combinacions de tots aquests fàrmacs.

A mesura que les persones es van infectant, el virus va introduint canvis en el seu material genètic (mutacions) i generant noves variants. Aquests canvis es produeixen a l'atzar cada cop que el SARS-CoV-2 es reproduïx, però, 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 la que predomina a nivell global, pura selecció natural. Actualment les 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 Sud-àfrica també inclouen la mutació E484Y i la K417N, que causen una alteració a 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.

Actualment hi ha més de cinc-cents prototips de vacuna en procés de desenvolupament però, de moment (març de 2021), només les de Pfizer, Moderna 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 per quant temps (Dagan *et al.*, 2021). 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 mitjà i 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 quant temps es manté el títol d'anticossos neutralitzants, si aquest nombre d'anticossos és suficient per protegir-nos d'una possible reinfecció i com vacunar tota la població mundial. Per fer front a totes aquestes incògnites, cal seguir investigant i disposar de moltes vacunes diferents que puguin donar solucions a cada un dels obstacles que suposa el virus. Des del consorci CBIG, format per IrsiCaixa, juntament amb el Barcelona Supercomputing Center (BSC), el Centre de Recerca en Sanitat Animal (IRTA-CReSA) i Grifols, estem treballant en el desenvolupament d'una vacuna molt prometedora, ja que seria capaç de bloquejar totes les variants. Actualment, hem analitzat els resultats obtinguts en models animals i els resultats són molt bons, ja que la nostra vacuna protegeix tots els animals exposats al virus. Estem dedicant molts esforços per traslladar tot aquest coneixement a assaigs clínics en humans.

BIBLIOGRAFIA

- ALEMANY, A.; BARÓ, B.; OUCHI, D.; RODÓ, P.; UBALS, M.; CORBACHO-MONNÉ, M.; VERGARA-ALERT, J.; RODON, J.; SEGALÉS, J.; ESTEBAN, C.; FERNÁNDEZ, G.; RUIZ, L.; BASSAT, Q.; CLOTET, B.; ARA, J.; VALL-MAYANS, M.; G-BEIRAS, C.; BLANCO, I.; MITJÀ, O. (2021). «Analytical and clinical performance of the panbio COVID-19 antigen-detecting rapid diagnostic test». *Journal of Infection* [en línia]: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.033>>
- BARÓ, Bàrbara; RODÓ, Pau; OUCHI, Dan; BORDOY, Antoni E.; SAYA AMARO, Emilio N.; SALSENCH, Sergi V.; MOLINOS, Sònia; ALEMANY, Andrea; UBALS, Maria; CORBACHO-MONNÉ, Marc; MILLAT-MARTINEZ, Pere; MARKS, Michael; CLOTET, Bonaventura; PRAT, Nuria; ARA, Jordi; VALL-MAYANS, Martí; G-BEIRAS, Camila; BASSAT, Quique; BLANCO, Ignacio; MITJÀ, Oriol. (2021). «Performance characteristics of five antigen-detecting rapid diagnostic test (Ag-RDT) for SARS-CoV-2 asymptomatic infection: a head-to-head benchmark comparison» [en línia]: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21251553v1>>
- BEIGEL, J. H.; TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E.; MEHTA, A. K.; ZINGMAN, B. S.; KALIL, A. C.; HOHMANN, E.; CHU, H. Y.; LUETKEMEYER, A.; KLINE, S.; LOPEZ DE CASTILLA, D.; FINBERG, R. W.; DIERBERG, K.; TAPSON, V.; HSIEH, L.;

- PATTERSON, T. F.; PAREDES, R.; SWEENEY, D. A.; SHORT, W. R.; TOULOUMI, G.; LYE, D. C.; OHMAGARI, N.; OH, M. D.; RUIZ-PALACIOS, G. M.; BENFIELD, T.; FÄTKENHEUER, G.; KORTEPETER, M. G.; ATMAR, R. L.; CREECH, C. B.; LUNDGREN, J.; BABIKER, A. G.; PETT, S.; NEATON, J. D.; BURGESS, T. H.; BONNETT, T.; GREEN, M.; MAKOWSKI, M.; OSINUSI, A.; NAYAK, S.; LANE, H. C.; ACTT-1 STUDY GROUP MEMBERS. (2020). «Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report». *N Engl J Med.* (5 novembre); 383(19), p. 1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764. [Epub 8 octubre.] PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
- COX, R. M.; WOLF, J. D., i PLEMPER, R. K. (2021). «Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets». *Nat Microbiol* 6, p. 11-18 [en línia]: <<https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>>
- DAGAN, N.; BARDA, N.; KEPTEN, E.; MIRON, O.; PERCHIK, S.; KATZ, M. A.; HERNÁN, M. A.; LIPSITCH, M.; REIS, B.; BALICER, R. D. (2021). «BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting». *N Engl J Med.* (24 febrer). DOI: 10.1056/NEJMoa2101765. [Epub ahead of print. PMID: 33626250.]
- KAMPS, B. S.; HOFFMANN, C (2021). *COVID Reference*. Hamburg: Steinhauser, p. 19.
- MARKS, M.; MILLAT-MARTINEZ, P.; OUCHI, D.; ROBERTS, C. H.; ALEMANY, A.; CORBACHO-MONNÉ, M.; UBALS, M.; TOBIAS, A.; TEBÉ, C.; BALLANA, E.; BASSAT, Q.; BARÓ, B.; VALL-MAYANS, M.; G-BEIRAS, C.; PRAT, N.; ARA, J.; CLOTET, B.; MITJÀ, O. (2021) «Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study». *Lancet Infect Dis.* (2 febrer): S1473-3099(20)30985-3. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30985-3. [Publicació electrònica anterior a la impressió. PMID: 33545090.]
- MITJÀ, O.; CORBACHO-MONNÉ, M.; UBALS, M.; ALEMANY, A.; SUÑER, C.; TEBÉ, C.; TOBIAS, A.; PEÑAFIEL, J.; BALLANA, E.; PÉREZ, C. A.; ADMELLA, P.; RIERA-MARTÍ, N.; LAPORTE, P.; MITJÀ, J.; CLUA, M.; BERTRAN, L.; SARQUELLA, M.; GAVILÁN, S.; ARA, J.; ARGIMON, J. M.; CUATRECASAS, G.; CAÑADAS, P.; ELIZALDE-TORRENT, A.; FABREGAT, R.; FARRÉ, M.; FORCADA, A.; FLORES-MATEO, G.; LÓPEZ, C.; MUNTADA, E.; NADAL, N.; NAREJOS, S.; NIETO, A.; PRAT, N.; PUIG, J.; QUIÑONES, C.; RAMÍREZ-VIAPLANA, F.; REYES-URUEÑA, J.; RIVEIRA-MUÑOZ, E.; RUIZ, L.; SANZ, S.; SENTÍS, A.; SIERRA, A.; VELASCO, C.; VIVANCO-HIDALGO, R. M.; ZAMORA, J.; CASABONA, J.; VALL-MAYANS, M.; GONZÁLEZ-BEIRAS, C.; CLOTET, B. (2021). «A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19». *New England Journal of Medicine* 384(5), p. 417-427 [en línia]: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021801>>

- MITJÀ, O.; CORBACHO-MONNÉ, M.; UBALS, M.; TEBÉ, C.; PEÑAFIEL, J.; TOBIAS, A.; BALLANA, E.; ALEMANY, A.; RIERA-MARTÍ, N.; PÉREZ, C. A.; SUÑER, C.; LAPORTE, P.; ADMELLA, P.; MITJÀ, J.; CLUA, M.; BERTRAN, L.; SARQUELLA, M.; GAVILÁN, S.; ARA, J.; ARGIMON, J. M.; CASABONA, J.; CUATRECASAS, G.; CAÑADAS, P.; ELIZALDE-TORRENT, A.; FABREGAT, R.; FARRÉ, M.; FORCADA, A.; FLORES-MATEO, G.; MUNTADA, E.; NADAL, N.; NAREJOS, S.; NIETO, A.; PRAT, N.; PUIG, J.; QUIÑONES, C.; REYES-UREÑA, J.; RAMÍREZ-VIAPLANA, F.; RUIZ, L.; RIVEIRA-MUÑOZ, E.; SIERRA, A.; VELASCO, C.; VIVANCO-HIDALGO, R. M.; SENTÍS, A.; G-BEIRAS, C.; CLOTET, B.; VALL-MAYANS, M.; BARCELONA POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR CORONAVIRUS TYPE-2 (BCN PEP-CoV-2) RESEARCH GROUP (2020). «Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial». *Clinical Infectious Diseases* [en línia]: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>>
- RECOVERY COLLABORATIVE GROUP; HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J. R.; MAFHAM, M.; BELL, J. L.; LINSELL, L.; STAPLIN, N.; BRIGHTLING, C.; USTIANOWSKI, A.; ELMAHI, E.; PRUDON, B.; GREEN, C.; FELTON, T.; CHADWICK, D.; REGE, K.; FEGAN, C.; CHAPPELL, L. C.; FAUST, S. N.; JAKI, T.; JEFFERY, K.; MONTGOMERY, A.; ROWAN, K.; JUSZCZAK, E.; BAILLIE, J. K.; HAYNES, R.; LANDRAY, M. J. (2021). «Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19». *N Engl J Med.* (25 febrer); 384(8), p. 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436. [Epub 2020 (17 juliol).] PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
- RECOVERY COLLABORATIVE GROUP; HORBY, Peter W.; PESSOA-AMORIM, Guilherme; PETO, Leon; BRIGHTLING, Christopher E.; SARKAR, Rahuldeb; THOMAS, Koshy; JEEBUN, Vandana; ASHISH, Abdul; TULLY, Redmond; CHADWICK, David; SHARAFAT, Muhammad; STEWART, Richard; RUDRAN, Banu; BAILLIE, J. Kenneth; H. BUCH, Maya; CHAPPELL, Lucy C.; DAY, Jeremy N.; FURST, Saul N.; JAKI, Thomas; JEFFERY, Katie; JUSZCZAK, Edmund; LIM, Wei Shen; MONTGOMERY, Alan; MUMFORD, Andrew; ROWAN, Kathryn; THWAITES, Guy; MAFHAM, Marion; HAYNES, Richard; LANDRAY, Martin J. (2021). «Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial». *medRxiv* 2021.02.11.21249258; DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
- REVOLLO, Boris; TEBE, Cristian; PEÑAFIEL, Judith; BLANCO, Ignacio; PEREZ-ALVAREZ, Nuria; LOPEZ, Ruth; RODRIGUEZ, Laura; FERRER, Josep; RICART, Pilar; MORET, Enrique; TURAL, Cristina; CARRERES, Anna; MATLLO, Joan; VIDELA, Sebastià; CLOTET, Bonaventura; LLIBRE, Josep M. (2020). «Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*» [en línia]: <<https://academic.oup>

com/jac/article/76/3/827/5997449?guestAccessKey=5f3f02f4-b6d5-4cea-a7fb-1473d5566adf>

RODON, Jordi; MUÑOZ-BASAGOITI, Jordana; PEREZ-ZSOLT, Daniel; NOGUERA-JULIAN, Marc; PAREDES, Roger; MATEU, Lourdes; QUIÑONES, Carles; ERKIZIA, Itziar; BLANCO, Ignacio; VALENCIA, Alfonso; GUALLAR, Víctor; CARRILLO, Jorge; BLANCO, Julià; SEGALÉS, Joaquim; CLOTET, Bonaventura; VERGARA-ALERT, Júlia; IZQUIERDO-USEROS, Nuria. «Identification of Plitidepsin as Potent Inhibitor of SARS-CoV-2-Induced Cytopathic Effect after a Drug Repurposing Screen». *bioRxiv* 2020.04.23.055756; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.055756>