

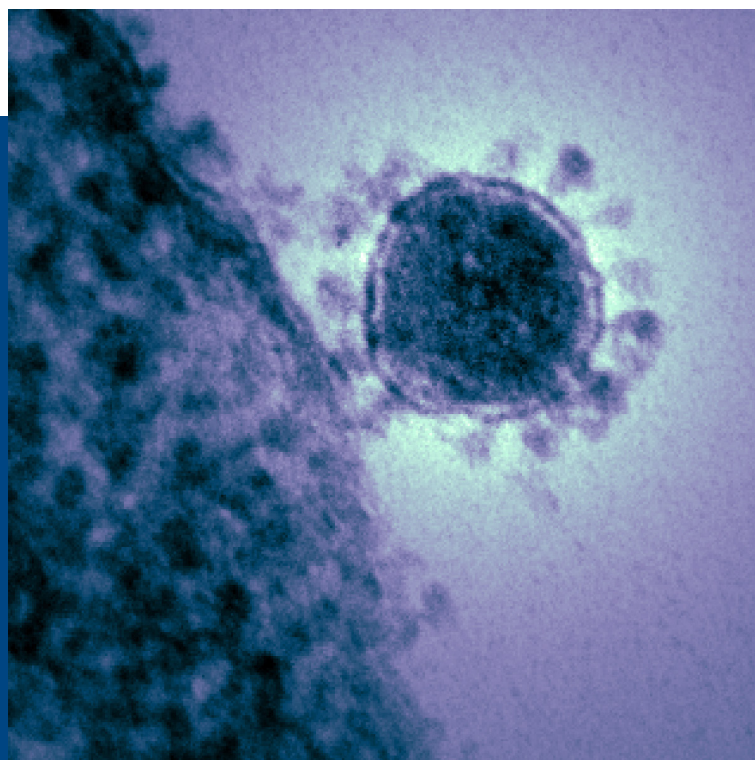


Madrid, 2020

INFORMES CIENTÍFICOS COVID-19

Coordinador: José Alcamí Pertejo

Débora Álvarez, Cristina Bojo, Mayte Coiras, Francisco Díez,
Esther García-Carpintero, Beatriz Pérez-Gómez, José A. Plaza,
Elena Primo, Francisco David Rodríguez, Luis María Sánchez



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia e Innovación
Monforte de Lemos, 5
28029 MADRID (ESPAÑA)
programaeditorial@isciit.es

Catálogo general de publicaciones oficiales:

<http://publicacionesoficiales.boe.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en Internet (formato pdf):

<http://publicaciones.isciit.es>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/es/>

Para citar esta monografía

Alcamí Pertejo J (coord.), et al. Informes científicos Covid-19.
Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2020.

EDITA: Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación
N.I.P.O. pdf: 834200146
N.I.P.O. epub: 834200151
I.S.B.N.: No (Free online version)

AUTORES

Coordinador

José Alcamí Pertejo

Centro Nacional de Microbiología y Red de Investigación en SIDA. Instituto de Salud Carlos III

Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III

Débora Álvarez del Arco. *Experta en comunicación científica*

Cristina Bojo Canales. *Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud*

Mayte Coiras López. *Centro Nacional de Microbiología*

Francisco Díez Fuertes. *Centro Nacional de Microbiología*

Esther García Carpintero. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*

Beatriz Pérez Gómez. *Centro Nacional de Epidemiología. CIBER de Epidemiología y Salud Pública*

José Antonio Plaza Ramos. *Contenidos Digitales. Unidad de Comunicación*

Elena Primo Peña. *Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud*

Francisco David Rodríguez Cabrera. *Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de la ENS-ISCIII*

Luis María Sánchez Gómez. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*

Colaboradores

María Cabrerizo Sanz. *Centro Nacional de Microbiología*

Cristina Calvo Rey. *Hospital Universitario La Paz. Madrid*

África Caño Aguilar. *Hospital Universitario San Cecilio. Granada*

Julio Díaz Jiménez. *Escuela Nacional de Sanidad*

María Dolores Fernández García. *Centro Nacional de Microbiología*

Begoña Encinas Pardilla. *Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid*

Carlos Fernández Escobar. *Escuela Nacional de Sanidad*

Pampa García Molina. *Agencia SINC*

María Guerrero Vadillo. *Centro Nacional de Epidemiología*

Jon González de Audicana. *Centro Nacional de Microbiología*

Víctor Jiménez Yuste. *Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

Cristina Linares Gil. *Escuela Nacional de Sanidad*

Óscar Martínez Pérez. *Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid*

María del Mar Meijón Ortigueira. *Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

Lluís Montoliu José. *Centro Nacional de Biotecnología, CSIC*

Marisa Navarro Gómez. *Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

Luis Miguel Ortega Mora. *Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid*

Belén Peñalver Argüeso. *Escuela Nacional de Sanidad*

Marina Peñuelas Martínez. *Centro Nacional de Epidemiología*

Ignacio Pérez de Castro Insua. *Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas. Instituto de Salud Carlos III*

César Pérez Romero. *Escuela Nacional de Sanidad*

Pilar Prats Rodríguez. *Hospital Quirón Dexeus-Barcelona*

Talía Sainz Costa. *Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Jacobo Sellares Torres. *Hospital Clínic de Barcelona*

Sergio Serrano Villar. *Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

Fotografía de cubierta

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

IMPORTANTE:

Estos informes fueron realizados entre marzo y junio de 2020 con la evidencia científica disponible en ese momento y deben ser actualizados si surgen nuevas evidencias.



*A todas las compañeras y compañeros
del Instituto de Salud Carlos III que
trabajaron sin descanso en el peor de los
tiempos que nos ha tocado vivir y que
nos han hecho sentir muy orgullosos de
pertenecer a este Instituto.*

ÍNDICE

Prólogo	6
Presentación	9

EPIDEMIOLOGÍA

1. Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2	12
2. Encuestas de serovigilancia	19
3. Clima, temperatura y propagación de COVID-19	25
4. ¿Es la contaminación atmosférica un factor de riesgo en COVID-19?	31
5. Detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales como herramienta de vigilancia y alerta rápida	35
6. Glosario de términos epidemiológicos	42

ORIGEN, EVOLUCIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL SARS-CoV-2

7. Origen del SARS-CoV-2	50
8. Evolución del coronavirus SARS-CoV-2	58
9. Secuenciación genética. ¿Qué es y para qué sirve?	70
10. La tecnología CRISPR en la infección por SARS-CoV-2	77

CLÍNICA Y TRATAMIENTO

11. Manifestaciones clínicas de la enfermedad COVID-19	93
12. Factores de riesgo en la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19)	101
13. Problemas de inmunocoagulación y trombos en pacientes con COVID-19	110
14. Necesidad de encontrar fármacos frente a la enfermedad COVID-19	115
15. Tipología de estudios clínicos	122

INMUNOLOGÍA Y VACUNAS

16. La respuesta inmunitaria frente al coronavirus SARS-CoV-2	137
17. Anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2	145
18. Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2	158

DIFUSIÓN Y COMUNICACIÓN

19. Difusión y comunicación de la ciencia	167
---	-----



Prólogo

PRÓLOGO

La buena divulgación científica, más fundamental que nunca durante esta pandemia

Desde los primeros días de una pandemia que continúa golpeando con fuerza nuestra sociedad, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) desplegó una intensísima actividad con el objetivo de hacer frente a la amenaza a través de la ciencia y el conocimiento. Gracias a la experiencia de sus profesionales y a sus sólidas líneas de investigación, el ISCIII ha jugado un papel central en el incremento de las capacidades de diagnóstico microbiológico en España, en la generación de parámetros epidemiológicos para conocer la evolución de la pandemia y en la asesoría científico-técnica a las administraciones para el diseño de medidas de salud pública. Del mismo modo, de acuerdo a su función como organismo financiador y coordinador de investigación biomédica, el ISCIII ha sido clave para fomentar el desarrollo de proyectos de investigación e innovación en todo el país orientados a la lucha contra la COVID-19.

Pero además, aplicando principios de investigación e innovación responsable, los profesionales del ISCIII dieron un paso más y se implicaron en la difícil tarea de trasladar a la sociedad la ciencia que se estaba generando en todo el mundo a una gran velocidad: si la ciencia es relevante, no lo es menos la divulgación científica. En el marco de las funciones de asesoramiento científico-técnico, desde la Dirección se planteó inicialmente la creación de un grupo que pudiera elaborar informes que sintetizaran la evidencia generada en diferentes ámbitos relacionados con el SARS-CoV-2. Ante este reto, los profesionales del ISCIII no solo se implicaron en la tarea con entusiasmo, sino que transformaron la idea en una extraordinaria iniciativa para divulgar el conocimiento de forma sencilla, asequible para la ciudadanía y, a la vez, rigurosa. De este modo surgió el Grupo de Análisis Científico del Coronavirus (GACC), concebido como un equipo multidisciplinar de profesionales del ISCIII, compuestos por científicos, médicos, expertos en búsquedas bibliográficas y un periodista, que participaron de forma voluntaria.

El GACC se gestó en marzo y estuvo activo durante todo el estado de alarma de la primavera de 2020, incluyendo el confinamiento y la fase de desescalada. Fue un momento en el que la ciudadanía se enfrentaba, por una parte, a la confusión y el ruido y, por otra, a la sincera necesidad de saber más sobre un virus que había invadido sus vidas abruptamente. Las noticias falsas, incompletas o sesgadas relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento o la transmisión del nuevo coronavirus llegaban a los hogares de todo el mundo. Conceptos como *infodemia* o *infoxicación* crecían, y el exceso de información comenzaba a ser una posible barrera más. La ignorancia, el sensacionalismo o incluso el afán de manipulación multiplicaban los mensajes más dañinos. Frente a ello, los profesionales del GACC del ISCIII encontraron la energía para elaborar más de 20 informes de divulgación, además de vídeos semanales con las últimas novedades científicas, y ofrecerlos de forma pública y gratuita a través de la páginas web del ISCIII, y también a través del proyecto coNprueba (<https://www.conprueba.es/>), generado previamente por el Ministerio de Ciencia e Innovación para la lucha contra la desinformación y los bulos.



En esta edición se reúnen varios de los informes que elaboró el GACC. Como podrán observar, los temas analizados fueron muy diversos, pero todos ellos pretendían responder a preguntas importantes para la ciudadanía. Es importante tener en cuenta que, debido a la gran velocidad y el dinamismo con que se produce la información relacionada con la pandemia, algunos informes elaborados en primavera pueden estar desactualizados: fueron fruto del momento en que se redactaron, y se recomienda que su lectura sea complementada con otras que incluyan las últimas evidencias. No obstante, la mayor parte de la información sigue siendo de gran utilidad.

Quiero finalizar expresando mi agradecimiento personal e institucional a las mujeres y hombres que formaron el GACC en el ISCIII. En una pandemia, la información responsable y la divulgación de la ciencia son herramientas fundamentales de salud pública. Una población bien informada se ajusta más fácilmente a las recomendaciones sanitarias, está más unida frente a la amenaza común y gestiona mejor la incertidumbre. Por todo ello, sin duda alguna, los hombres y mujeres que formaron el GACC del ISCIII ayudaron con su labor a la lucha contra la COVID-19 y merecen todo nuestro reconocimiento.

Raquel Yotti Álvarez

Directora del Instituto de Salud Carlos III

Presentación

PRESENTACIÓN

En el punto álgido de la pandemia, nuestra directora Raquel Yotti me encargó coordinar un grupo de análisis de la literatura científica que extrajera la evidencia existente en un momento en que miles de artículos veían la luz en las plataformas de prepublicación. Fui muy consciente del desafío, pero los que me conocéis sabéis que me gustan los desafíos. Este era diferente, porque su objetivo era dar a conocer de forma veraz a los ciudadanos de este país que tanto han sufrido lo que sabíamos, lo que desconocíamos y cómo la ciencia progresaba en la solución de los problemas.

Por eso me rodeé del mejor equipo posible, que aceptó sin dudarle colaborar en esta tarea. Investigadores de dos centros nacionales clave, Microbiología y Epidemiología, compañeros con otra perspectiva del Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y expertas en documentación de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud. Todos ellos, junto con nuestros genios de la comunicación, formaron un *dream team* que ha sido un privilegio dirigir.

Cada miércoles nos reuníamos para poner en común lo que habíamos leído, lo que circulaba por las redes, las preguntas de los ciudadanos en los medios..., y seleccionábamos los temas más candentes, los más confusos a veces, los más difíciles de explicar. Surgieron informes complejos para los que recabamos la ayuda de expertos externos al grupo, un largo listado de médicos e investigadores que han sido coautores de estos estudios. Nadie se negó a colaborar de manera generosa en todo lo que les pedíamos a pesar de la carga de trabajo que soportaban. A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

Surgieron más tarde nuestros *Top five*, vídeos en que seleccionábamos los mejores artículos de la semana, y que tuvieron una gran acogida gracias a la profesionalidad de Ricardo Santamaría, Jesús Manuel Fuentes y Alberto Jiménez.

Parte de nuestro trabajo es recogido en esta publicación. A pesar del tiempo transcurrido, muchos de los informes siguen siendo actuales.

Gracias Mayte Coiras, Fran Díez, Bea Pérez-Gómez, Francisco Rodríguez, Elena Primo, Cristina Bojo, Luis María Sánchez, Esther García Carpintero, José Antonio Plaza y Débora Álvarez por vuestra generosidad y todo el esfuerzo, la inteligencia, la pedagogía y la eficacia que habéis desplegado.

Gracias a Raquel Yotti, Gonzalo Remiro y Laura Franqueza por el apoyo constante a nuestro trabajo.

Espero que cuando todo esto pase podamos reunirnos físicamente y recordar anécdotas alrededor de este libro, que cuenta también una parte de la historia de la pandemia.

Pepe Alcamí

*Coordinador del Grupo de Análisis Científico de Coronavirus
Instituto de Salud Carlos III*



Parte I. Epidemiología

1. TRANSMISIÓN DEL VIRUS

Beatriz Pérez Gómez, Francisco David Rodríguez

16 de noviembre de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se transmitió en primer lugar de animales a humanos, pero enseguida se comprobó que existía la transmisión entre personas. La vía de contagio entre humanos se produce a través del contacto directo con las secreciones respiratorias que se producen sobre todo al respirar, toser o estornudar; también puede darse mediante contacto con las manos y otros objetos contaminados por estas secreciones, y tras tocarse la boca, la nariz o los ojos. La distancia recomendada entre personas para evitar contagios es de 1-2 metros, aunque en entornos cerrados y mal ventilados puede haber transmisión a mayores distancias. El virus puede ser viable en el aire, por lo que también es posible la transmisión aérea por aerosoles, aunque de manera restringida, no en espacios abiertos y principalmente en entornos sanitarios. Finalmente, el virus también se ha detectado en heces, pero, pese a algunos indicios de posible infección gastrointestinal, hasta el momento no se ha demostrado la transmisión fecal-oral. Tampoco hay evidencia de transmisión madre-hijo a través de la placenta, el líquido amniótico o la leche materna en casos de embarazo.

Las personas infectadas con SARS-CoV-2 pueden contagiar la enfermedad desde algunos días antes de tener síntomas. La carga viral, que determina en parte la capacidad de transmisión, es mayor durante la primera semana de enfermedad, y se sabe que personas asintomáticas también podrían contagiarlo, algo que podría estar relacionado con altas concentraciones del virus en la garganta.

Principales mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2: gotas, contacto y fómites

Las vías de contagio entre humanos se consideran similares a las descritas para otros coronavirus, es decir, **a través de las secreciones de personas infectadas**, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 100 micras producidas al toser o estornudar (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros)⁽¹⁻⁶⁾. Recientemente se está prestando también atención a la posibilidad de contagio por **transmisión aérea a través de aerosoles**, es decir, mediante gotas respiratorias de menor tamaño, que pueden desplazarse distancias más largas y permanecer más tiempo en el aire, aunque esta vía de contagio se sigue considerando de menor peso^(3,5). En un primer momento se admitió que en los procedimientos invasivos que generan aerosoles, frecuentes en el entorno sanitario, existía riesgo de transmisión aérea⁽⁷⁾. En la actualidad, se reconoce el riesgo de que pueda existir transmisión por aerosoles en entornos cerrados, especialmente si están mal ventilados y la exposición es prolongada^(5,8). Por último, también podría haber contagios a través



del contacto de la mucosa de la boca, nariz u ojos con las **manos o los fómites contaminados** con estas secreciones, aunque esta vía parece menos relevante⁽¹⁻⁶⁾.

Las personas infectadas con SARS-CoV-2 pueden contagiar este coronavirus desde algunos días antes de iniciar los síntomas^(6,9,10). La carga viral en faringe y nariz parece asociarse a la transmisibilidad del SARS-CoV-2: al menos en los casos leves, la carga viral es más alta en la primera semana de enfermedad, y va decreciendo con el paso de los días⁽¹⁰⁾, sin que se haya aislado el virus más allá del octavo día desde el inicio de la enfermedad en la orofaringe⁽¹¹⁾. La concentración de coronavirus en la garganta de pacientes podría explicar la pérdida de olfato y las alteraciones en el gusto, como se ha descrito en COVID-19⁽¹²⁾. Se sabe que hay casos asintomáticos, y que estos también podrían ser contagiosos⁽¹³⁾, pero la proporción real de asintomáticos en la población es desconocida, con estimaciones variables según las diferentes revisiones que se han publicado⁽¹⁴⁻¹⁷⁾; en España, de acuerdo con los resultados del estudio de seroprevalencia ENECOVID, en la primera oleada de esta pandemia eran asintomáticos entre una de cada tres y una de cada cuatro personas con anticuerpos frente a este coronavirus⁽¹⁸⁾. Es difícil estimar el peso de este grupo de infectados en la transmisión, que no se diferencian bien de los casos presintomáticos y de los afectados que tienen una clínica muy leve⁽¹⁾; en cualquier caso, su existencia añade dificultades extra al control de la difusión del virus⁽¹⁹⁾.

El ARN (ácido ribonucleico) del virus puede encontrarse en el entorno y en los objetos que usan los afectados, también los enfermos leves —incluyendo, por ejemplo, gafas de leer, teléfonos móviles o *tablets*, mandos de televisión, picaportes de puertas y ventanas—, en el cuarto de baño usado por los pacientes e incluso en el suelo de la habitación en la que están aislados⁽²⁰⁾. Los estudios que se han hecho para ver cuánto tiempo podría ser viable el virus en diferentes superficies si se contaminase por una persona infectada han encontrado que, en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 permanece en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable y plástico un tiempo máximo de 4, 24, 48 y 72 horas⁽²¹⁾, lo que apoya la potencial transmisión a través de fómites. De cualquier manera, los coronavirus humanos se inactivan en presencia de etanol al 95% o de hipoclorito sódico en concentraciones superiores al 0,1%.

Otras vías de transmisión

Además de encontrarse el ARN del virus en oro- y nasofaringe, en esputo⁽¹¹⁾, en saliva⁽²²⁾ y en conjuntiva⁽²³⁾, se ha detectado también en orina y en muestras de heces. Los enfermos con COVID-19 pueden tener síntomas como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, y se especula con la posibilidad de que pueda haber también transmisión por vía fecal-oral⁽²⁴⁾. En varios estudios se ha encontrado ARN del virus en heces en más de la mitad de los pacientes^(25,26), sin una clara relación con los síntomas ni con la severidad, y puede detectarse incluso después de que la prueba se haya negativizado en muestras respiratorias⁽²⁵⁾. Algunos datos apuntan hacia la existencia de infección activa en tracto gastrointestinal⁽²⁶⁾, aunque los intentos de aislar el virus no han sido fructíferos⁽¹¹⁾. A pesar de todo esto, hasta el momento

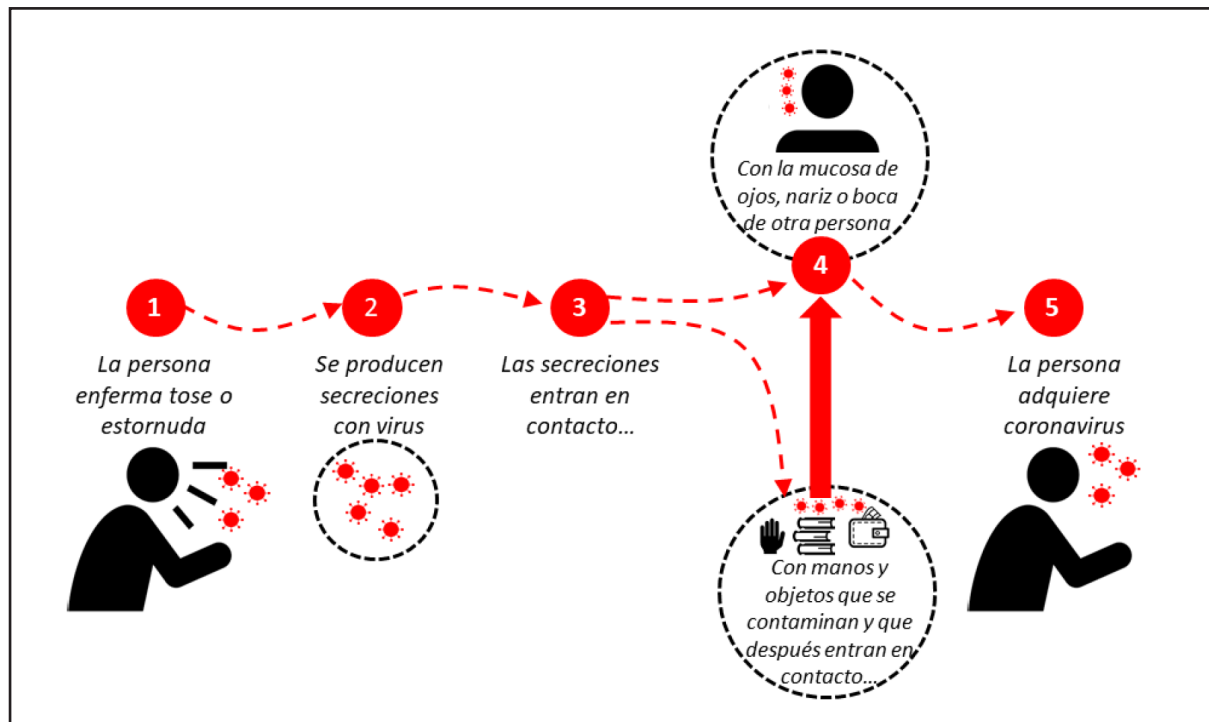
no se ha demostrado de manera clara transmisión fecal-oral. No obstante, el ARN del virus se ha aislado también en aguas residuales —la detección en este sustrato se ha incluido entre las herramientas para la vigilancia de la extensión del virus en las poblaciones⁽²⁷⁾—, y se ha reportado un brote en el que podría haber habido transmisión por contacto con ellas⁽²⁸⁾.

La evidencia disponible sobre transmisión vertical del SARS-CoV-2 aún es limitada. Hay estudios que apoyan la transmisión transplacentaria^(29,30) o que muestran la presencia del virus en placenta^(31,32); hay también casos reportados de bebés recién nacidos con anticuerpos frente a SARS-CoV-2 de madre infectada^(33,34), y de neonatos con cuadros graves de enfermedad⁽³⁵⁾. Sin embargo, según una revisión reciente, en la mayor parte de las ocasiones se considera que estas infecciones neonatales se han adquirido en el parto o en el posparto, por contacto con la madre infectada, y solo un 9% serían achacables a transmisión vertical⁽³⁵⁾. Por otro lado, la lactancia materna no parece estar asociada con las infecciones por SARS-CoV-2⁽³⁵⁾, aunque en algún estudio se ha detectado ARN viral en la leche materna⁽³⁶⁾.

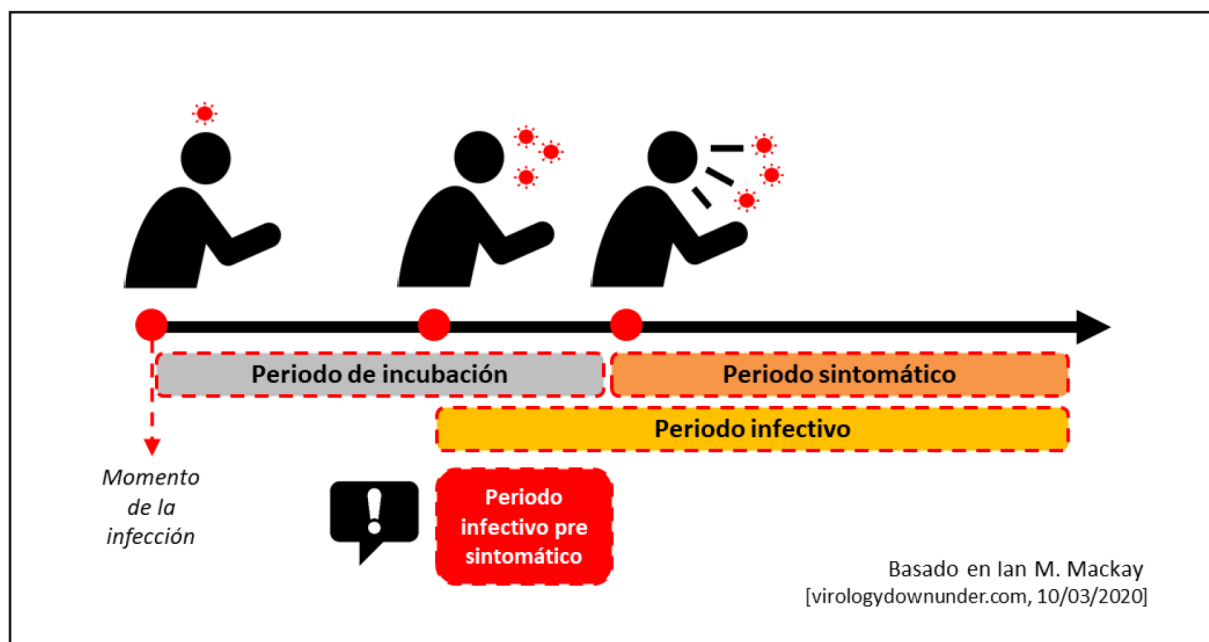
INFOGRAFÍAS

Débora Álvarez

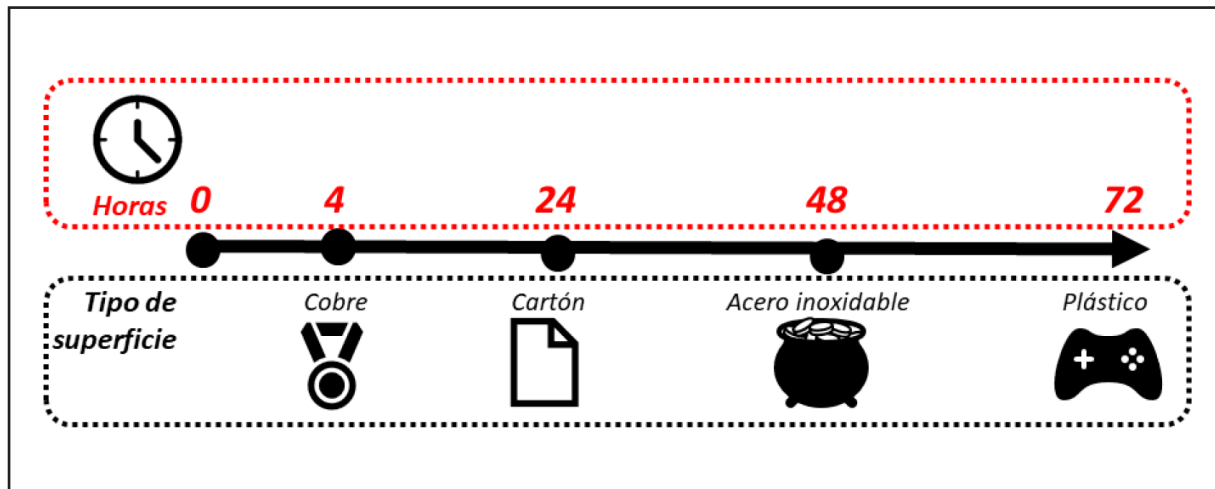
¿Cómo se transmite el coronavirus?



¿Cuándo se transmite el coronavirus?



¿Cuántas horas sobrevive el virus en las superficies?



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
2. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1343-5. doi: 10.3201/eid2606.200412
3. CCAEs-Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización de 26 de marzo [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf
4. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [citado 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
5. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission. 2020 [citado 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>
6. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1757-61. doi: 10.1093/infdis/jiaa077
7. WHO. Vías de transmisión del virus de la COVID-19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones [Internet]. 2020 [citado 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
8. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020;324(5):441-2.
9. Li P, Fu JB, Li KF, Liu JN, Wang HL, Liu LJ, Chen Y, Zhang YL, Liu SL, Tang A, Tong ZD, Yan JB. Transmission of COVID-19 in the terminal stages of the incubation period: A familial cluster. *Int J Infect Dis*. 2020;96:452-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.027.
10. Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, Zhang YL, Yan JB. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(5):1052-4. doi: 10.3201/eid2605.200198.
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
12. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787.
13. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-7. doi: 10.1001/jama.2020.2565
14. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).
15. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, Eesa M, Fischer U, Hausegger K, Hirsch JA, Shazam Hussain M, Jansen O, Jayaraman MV, Khalessi AA, Kluck BW, Lavine S, Meyers PM, Ramee S, Rüfenacht DA, Schirmer CM, Vorwerk D. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612-32. doi: 10.1177/1747493018778713.
16. Buitrago-García DC, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 28 de julio de 2020;2020.04.25.20079103.



17. Meyerowitz E, Richterman A, Bogoch I, Low N, Cevik M. Towards an Accurate and Systematic Characterization of Persistently Asymptomatic Infection with SARS-CoV-2 [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 [citado 16/11/2020]. Report No.: ID 3670755. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3670755>.
18. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Sanmartín JL, Fernández-García A, Cruz I, Fernández de Larrea N, Molina M, Rodríguez-Cabrera F, Martín M, Merino-Amador P, León Paniagua J, Muñoz-Montalvo JF, Blanco F, Yotti R; ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020;396(10250):535-44. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
19. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2158-60. doi: 10.1056/NEJMe2009758.
20. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW, et al. Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center. *medRxiv*. 26 de marzo de 2020;2020.03.23.20039446.
21. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
22. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, Lung DC, Tam AR, Poon RW, Fung AY, Hung IF, Cheng VC, Chan JF, Yuen KY. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):841-3. doi: 10.1093/cid/ciaa149.
23. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, Ng MMT, Kuok DIT, Shih KC, Tsao SW, Poon LLM, Peiris M, Nicholls JM, Chan MCW. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):687-95. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30193-4.
24. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335-7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
25. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X, Kuang L, Fang X, Mishra N, Lu J, Shan H, Jiang G, Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-5. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
26. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
27. Lahrich S, Laghrib F, Farahi A, Bakasse M, Saqrane S, El Mhammedi MA. Review on the contamination of wastewater by COVID-19 virus: Impact and treatment. *Sci Total Environ*. 2021;751:142325. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.142325.
28. Yuan J, Chen Z, Gong C, Liu H, Li B, Li K, Chen X, Xu C, Jing Q, Liu G, Qin P, Liu Y, Zhong Y, Huang L, Zhu BP, Yang Z. Sewage as a Possible Transmission Vehicle During a Coronavirus Disease 2019 Outbreak in a Densely populated Community: Guangzhou, China, April 2020. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 12;ciaa1494. doi: 10.1093/cid/ciaa1494.
29. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, Benachi A, De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
30. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol*. 2020;128:104447. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104447.
31. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jatton K, Dubruc E, Pomar L. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323(21):2198-200. doi: 10.1001/jama.2020.7233.
32. Ferraiolo A, Barra F, Kratochwila C, Paudice M, Vellone VG, Godano E, Varesano S, Noberasco G, Ferrero S, Arioni C. Report of Positive Placental Swabs for SARS-CoV-2 in an Asymptomatic Pregnant Woman with COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6):306. doi: 10.3390/medicina56060306.
33. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-8. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
34. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020;323(18):1848-9. doi: 10.1001/jama.2020.4861.
35. Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020;11(1):5164. doi: 10.1038/s41467-020-18982-9.
36. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, Münch J. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020;395(10239):1757-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31181-8. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10253):758.



2. ENCUESTAS DE SEROVIGILANCIA

Beatriz Pérez Gómez, Francisco David Rodríguez

27 de julio de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza

Los denominados estudios de serovigilancia son herramientas epidemiológicas que permiten conocer, a partir de muestras de suero de las personas, qué proporción de una población definida ha generado anticuerpos específicos frente a una enfermedad infecciosa. Esta información revela el estado inmunitario de la población frente al agente infeccioso, y permite estimar qué porcentaje de la gente estudiada ha estado en contacto con el agente infeccioso —incluidas personas asintomáticas— o qué personas han desarrollado anticuerpos tras una vacunación.

Las encuestas de serovigilancia se enmarcan dentro de los estudios epidemiológicos descriptivos y aportan información en término de persona, lugar y tiempo sobre la influencia de una infección —o vacunación— en la población. Si el estudio se ciñe a un momento puntual del tiempo se denomina encuesta de seroprevalencia y estima el porcentaje de personas que han desarrollado anticuerpos hasta ese momento.

La validez de la información que proporcionan los estudios de serovigilancia depende de que el diseño de la encuesta y la selección y reclutamiento de los participantes permitan representar a la población que se quiere estudiar, y de que la medida de los anticuerpos se realice con una prueba de suficiente sensibilidad y especificidad.

Los estudios de seroprevalencia están teniendo protagonismo durante la pandemia de COVID-19, con numerosas iniciativas a escala local y nacional en muchos países. En España destaca la encuesta ENECOVID-19, desarrollada por el Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) sobre más de 60.000 participantes para aportar datos a escala provincial, autonómica y nacional. Cabe recordar que este tipo de estudios tienen una larga tradición en la epidemiología española.

En definitiva, los estudios de seroprevalencia para COVID-19 de base poblacional tienen mucha relevancia en términos de salud pública, aunque es importante conocer sus limitaciones. La información que aportan puede ser clave para conocer bien el impacto y distribución de la enfermedad en la población, y para aplicar diferentes estrategias epidemiológicas.

Las **encuestas o estudios de serovigilancia** son herramientas de vigilancia epidemiológica que permiten conocer, a partir de muestras de suero, la proporción de personas de una población bien definida que ha generado anticuerpos específicos para una enfermedad, bien sea a través de infección natural o de una vacunación^(1,2). Sus objetivos suelen ser estimar la frecuencia de infecciones pasadas y/o valorar el estado inmunitario de la población frente al agente de interés. Mientras que los



sistemas de vigilancia de notificación de casos recogen habitualmente la información de los individuos enfermos, los estudios serológicos permiten identificar también personas asintomáticas expuestas al agente infeccioso, por lo que ambos sistemas son complementarios a la hora de valorar la repercusión de esa infección en la población.

Los estudios seroepidemiológicos son estudios epidemiológicos descriptivos, porque aportan información específica sobre la distribución de anticuerpos en términos de **persona** —diferencias según características individuales como edad o sexo, o según grupo al que pertenezca—, **lugar** —qué entorno geográfico o funcional se estudia (por ejemplo, un establecimiento colectivo)— y **tiempo** —periodo al que se refieren los resultados o cambios entre periodos—.

Si el estudio se ciñe a un momento puntual del tiempo, se llama *encuesta de seroprevalencia* (la definición de “prevalencia” puede consultarse en el informe [Glosario de términos epidemiológicos](#) del Grupo) y refleja cuántas personas han desarrollado anticuerpos hasta ese momento, pero no permite estudiar la transmisión actual de la enfermedad. Para poder medir la evolución de la infección se utilizan encuestas repetidas en muestras independientes o **estudios de cohortes**, de diseño longitudinal, con muestras seriadas en la misma población. En cualquier caso, la validez de la información que proporcionan depende de que el diseño de selección y reclutamiento de los participantes permita que representen realmente a la población que se quiere estudiar (población general, grupos de riesgo, colectivos específicos...) y de que la medida de los anticuerpos se realice con un test adecuado, con suficiente sensibilidad y especificidad para los fines que se plantean.

En términos de salud pública, los estudios más relevantes son los de base poblacional, que dan una imagen sobre el estado inmunitario a partir de una muestra aleatoria de personas de población general, y permiten, además, hacer estimaciones sobre la letalidad de la enfermedad.

Los estudios de seroprevalencia tienen ya una larga tradición en la epidemiología española. Son ya clásicos los estudios sobre la seroprevalencia frente al virus de la polio impulsados en los años 1950 y 1960 por la Escuela Nacional de Sanidad, hoy parte del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Estos trabajos permitieron entender la proporción y distribución geográfica de las personas que estaban inmunizadas a esa enfermedad, proporcionando un conocimiento vital que ayudó a que, 25 años después, se eliminase esta enfermedad en España, de la mano de intensas campañas de vacunación y de la mejora de las condiciones de vida⁽³⁻⁵⁾.

A nivel nacional hay que destacar también las dos encuestas nacionales de seroprevalencia de 1996 y 2018⁽⁶⁾, en las que el ISCIII ha jugado también un papel muy importante

Además, estos estudios son básicos para las enfermedades vacunables. Gracias a su información sobre la distribución de los anticuerpos por grupos de edad en España frente a paperas, tosferina o tétanos, por ejemplo, se han modificado y adaptado los calendarios vacunales a la situación inmunológica en cada momento. Esta información sobre inmunidad colectiva es muy importante en salud pública: se busca conseguir que haya una proporción de individuos inmunes frente a un microorganismo en una población (por ejemplo, sarampión) suficientemente alta



como para hacer que la circulación del virus sea más difícil, disminuyendo, por tanto, la probabilidad de infección también en los individuos no protegidos o no vacunados por cualquier causa (inmunidad de rebaño). Los datos de seroprevalencia de otras infecciones, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la hepatitis, han proporcionado también valiosas piezas de la foto de la situación epidemiológica de estas enfermedades, que complementa la obtenida por las redes de vigilancia.

En el caso de COVID-19, se están desarrollando numerosas iniciativas⁽⁷⁻⁹⁾ para conocer la distribución que ha tenido la infección por SARS-CoV-2, tanto a nivel nacional como regional o local, y están siendo también habituales los estudios dirigidos a colectivos concretos (sobre todo sanitarios, por su elevado riesgo laboral de exposición al virus^(10,11)). El ejemplo más cercano y completo en España es el estudio [ENECOV-19](#), que proporciona estimaciones sobre la proporción de personas en España que tienen anticuerpos frente a SARS-CoV-2 para España, por comunidades autónomas y por provincias. De nuevo, estos estudios se plantean como método complementario a las estrategias más clásicas de vigilancia (i.e., la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, [RENAVE](#)), basadas en registros de casos declarados⁽⁵⁾.

La disponibilidad de datos de seroprevalencia tiene especial interés para estudiar la infección por SARS-CoV-2, dado que el cuadro clínico asociado a este coronavirus es muy variado: hay personas que permanecen totalmente asintomáticas, otras tienen síntomas vagos y poco específicos (malestar, diarrea, dolor de cabeza...) y algunas presentan cuadros más o menos severos de neumonía, que pueden llevar hasta la muerte. Esto hace difícil que los sistemas de vigilancia de casos puedan identificar a todos los infectados.

Por otro lado, no todas las personas sospechosas de tener la infección han tenido o tienen acceso a pruebas diagnósticas que permiten confirmar si son o no COVID-19. Gracias a las encuestas de seroprevalencia se dispone una aproximación basada en datos reales sobre el estado inmunitario de la población frente a este coronavirus, independientemente de sus síntomas o de su acceso a test para la enfermedad. Por ejemplo, gracias a [ENECOV-19](#), que, con más de 60.000 participantes, es el estudio de seroprevalencia de base poblacional para esta enfermedad más grande que se ha llevado a cabo en el mundo hasta este momento, sabemos que la proporción de españoles que presentan anticuerpos frente al SARS-CoV-2 ronda el 5%; es decir, la mayoría de población española es aún, probablemente, susceptible a padecer COVID-19 si hay una nueva reexpansión de la enfermedad o ante una posible reintroducción del virus si se acabase con esta onda epidémica.

Estos datos, además, hacen evidente que es inasumible el coste, en términos de vidas perdidas y de costes económicos y sociales, que tendrían estrategias dirigidas a permitir la circulación del virus sin control con vistas a buscar la inmunidad de rebaño.

Hay algunas claves necesarias para entender la información que proporcionan este tipo de trabajos. La primera, como en todos los estudios epidemiológicos, es conocer **qué población se está realmente analizando**, y esto no siempre es sencillo. Los participantes deben representar a la población a la que se quiere extrapolar los resultados. Los estudios en donantes de sangre, por ejemplo, son logísticamente sencillos^(12,13), pero las personas que van a donar suelen ser más jóvenes y sanas que el conjunto de la población.



Un buen ejemplo para entender este punto es la estrategia de selección de participantes de un estudio seroepidemiológico para COVID-19 que se llevó a cabo en Santa Clara (EE.UU.), que reclutó a 3.330 participantes a través de anuncios en una red social⁽¹⁴⁾. Esta manera de reclutar tiene implicaciones importantes: por un lado, es más probable que las personas que han tenido síntomas se ofrezcan a participar *motu proprio*, ya que posiblemente tienen mayor interés en saber si han estado o no en contacto con el virus. Por otro lado, el uso de las redes sociales es mucho mayor en la gente joven que en la población general, en una enfermedad con claras diferencias de edad en su cuadro clínico. La estrategia de búsqueda de participantes del estudio hace que incluya más gente joven y con síntomas, y sus resultados, por tanto, no representan lo que encontraríamos en población general. Estos sesgos, denominados *sesgos de selección*, pueden reducirse seleccionando al azar a las personas que participan a través de **métodos probabilísticos de muestreo**, e invitando de forma activa a todos los seleccionados a incorporarse al estudio⁽¹⁵⁾. Si encontrásemos a todos los invitados, y todos aceptasen participar, el problema no existiría.

En el mundo real, sin embargo, estos sesgos nunca pueden eliminarse del todo, ya que aceptar la realización de un test o una toma de muestra siempre implica voluntariedad. Eso sí, serán menos importantes cuanto mayores sean las tasas de participación (la proporción de los seleccionados que acepta el estudio).

El otro punto esencial es la **calidad del test que se usa para medir la seroprevalencia**. Ninguna prueba diagnóstica es perfecta. Todos los test tienen falsos positivos (personas erróneamente catalogadas como infectadas) y falsos negativos (personas infectadas que el test no detecta). Aunque en el caso del SARS-CoV-2 hay un empuje impresionante en desarrollo de técnicas diagnósticas cada vez mejores, aún no está definido un indiscutible “patrón de oro”.

De todas formas, existen todavía muchas incógnitas sobre el significado y las implicaciones de los hallazgos de este tipo de estudios en COVID-19. El SARS-CoV-2 es un virus de reciente aparición, y no se sabe aún de forma definitiva si la presencia de anticuerpos implica una protección real contra la enfermedad, ni cuánto tiempo se mantienen en el individuo^(16,17), ni qué papel juegan frente al virus, ya que existen otros mecanismos de defensa (i.e., inmunidad celular^(17,18)) que también parecen estar implicados en la respuesta a la infección. De hecho, no todas las personas infectadas desarrollan anticuerpos frente al virus y, desde luego, su detección no permite valorar la contagiosidad de las personas estudiadas, lo que hace que la vigilancia mediante búsqueda de casos siga siendo la herramienta principal para el control individual de la enfermedad, junto con los esfuerzos de los equipos de salud pública para encontrar y aislar a sus contactos.

En conclusión, los estudios de seroprevalencia de base poblacional, en general, y para COVID-19, en particular, tienen una relevancia indudable en términos de salud pública. Son claves para entender el impacto y distribución de las enfermedades en la población, y proporcionan información necesaria para adecuar las posibles estrategias epidemiológicas que apliquen los decisores, aunque siempre hay que tener en cuenta también sus propias limitaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Informing vaccination programs: a guide to the design and conduct of dengue serosurveys. Geneva; 2017.
2. World Health Organization (WHO). Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. Geneva; 2020.
3. Nájera Morrondo R. La última fase: eliminación. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87:461-9.
4. Valenciano Clavel L, Mezquita López M, Pérez Gallardo F, Gabriel y Galán J. Virología y epidemiología de la poliomielitis en España durante los años 1964-68. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)*. 1969;43:517-64.
5. Valenciano L, Gabriel y Galán J, Pérez Gallardo F. Epidemiología de la poliomielitis en España durante 1965 y 1966. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)*. 1967;41:333-41.
6. Limia Sánchez A, Labrador Cañadas MV, de Ory Manchón F, Sánchez-Cambronero Cejudo L, Rodríguez Cobo I, Cantero Gudino E, Vázquez Moreno J, Arce Arnáez A. Metodología de la segunda encuesta de seroprevalencia en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93: 22 de abril e201904021.
7. Bobrovitz N, Arora RK, Yan T, Rahim H, Duarte N, Boucher E, Wyk JV, Evans TG. Lessons from a rapid systematic review of early SARS-CoV-2 serosurveys. *medRxiv*. 2020.05.10.20097451.
8. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, De Ridder D, Petrovic D, Schrempft S, Marcus K, Yerly S, Arm Vernez I, Keiser O, Hurst S, Posfay-Barbe KM, Trono D, Pittet D, Gétaz L, Chappuis F, Eckerle I, Vuilleumier N, Meyer B, Flahault A, Kaiser L, Guessous I. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020;396(10247):313-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31304-0.
9. Xu X, Sun J, Nie S, et al (2020) Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med*. 2020;26:1193-5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6>.
10. Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, Guinovart C, Jiménez A, Santano R, Sanz S, Méndez S, Llupia A, Aguilar R, Alonso S, Barrios D, Carolis C, Cisteró P, Chóliz E, Cruz A, Fochs S, Jairoce C, Hecht J, Lamoglia M, Martínez MJ, Mitchell RA, Ortega N, Pey N, Puyol L, Ribes M, Rosell N, Sotomayor P, Torres S, Williams S, Barroso S, Vilella A, Muñoz J, Trilla A, Varela P, Mayor A, Dobaño C. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun*. 2020;11(1):3500. doi: 10.1038/s41467-020-17318-x.
11. Korth J, Wilde B, Dolff S, Anastasiou OE, Krawczyk A, Jahn M, Cordes S, Ross B, Esser S, Lindemann M, Kribben A, Dittmer U, Witzke O, Herrmann A. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020;128:104437. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104437.
12. Erikstrup C, Hothar CE, Pedersen OBV, Mølbak K, Skov RL, Holm DK, Sækmose SG, Nilsson AC, Brooks PT, Boldsen JK, Mikkelsen C, Gybel-Brask M, Sørensen E, Dinh KM, Mikkelsen S, Møller BK, Haunstrup T, Harritshøj L, Jensen BA, Hjalgrim H, Lilløvang ST, Ullum H. Estimation of SARS-CoV-2 infection fatality rate by real-time antibody screening of blood donors. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa849. doi: 10.1093/cid/ciaa849.
13. Valenti L, Bergna A, Pelusi S, Facciotti F, Lai A, Tarkowski M, Berzuini A, Caprioli F, Santoro L, Baselli G, Della Ventura C, Erba E, Bosari S, Galli M, Zehender G, Prati D. SARS-CoV-2 seroprevalence trends in healthy blood donors during the COVID-19 Milan outbreak. *medRxiv*. 2020.05.11.20098442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20098442>.
14. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Ling E, Bromley-Dulfano R, Lai C, Weissberg Z, Saavedra-Walker R, Tedrow J, Tversky D, Bogan A, Kupiec T, Eichner D, Gupta R, Ioannidis JPA, Bhattacharya J. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv* 2020. 2020.04.14.20062463; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>.
15. Porta M. Dictionary of Epidemiology. 6.^a ed. Nueva York: Oxford University Press; 2014.
16. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. 1990;105:435-46.
17. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, Wei P, Ge J, Gou M, Li X, Sun L, Cao T, Wang P, Zhou C, Zhang R, Liang P, Guo H, Wang X, Qin CF, Chen F, Dong C. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971-977.e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.



18. ECDC. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. En: European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>. [Consultado 28/6/2020].

Enlaces de interés

Estudio Nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID): <https://portalcne.isciii.es/enecovid19/>

Así es el primer estudio de seroprevalencia de la COVID-19 en España. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Asi-sera-el-primer-estudio-de-seroprevalencia-de-la-COVID-19-en-Espana>

¿Qué es un estudio de seroprevalencia? En Nius: https://www.niusdiario.es/sociedad/sanidad/coronavirus-estudio-seroprevalencia-serologico-inmunidad-poblacion-covid-19_18_2946045208.html

3. CLIMA, TEMPERATURA Y PROPAGACIÓN DE LA COVID-19

Cristina Linares, Julio Díaz

15 de abril de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

Una de las hipótesis con las que está trabajando la comunidad científica es la opción de que el coronavirus SARS-CoV-2 sea menos transmisible en presencia de un clima cálido y húmedo, una posibilidad que podría reducir la incidencia de la enfermedad COVID-19 según avance la primavera, se vayan acercando los meses de verano y haga más calor. Por el momento, se trata solo de una hipótesis, ya que, aunque hay [estudios preliminares](#) que apuntan en esa dirección, aún no existen evidencias científicas suficientes para afirmar que el virus sobrevive peor con el calor y que la pandemia podría atenuarse con la llegada de temperaturas más altas o con un clima más húmedo.

Se sabe que algunos virus de tipo respiratorio, como el de la gripe, se propagan más durante los meses de clima frío y que, por lo general, los demás coronavirus conocidos sobreviven peor a temperaturas más altas y mayor humedad que en entornos más fríos o más secos. Hay algunas razones que sustentan la estacionalidad de los virus en regiones templadas, pero aún falta información sobre si esta teoría puede aplicarse al nuevo coronavirus.

Entre las razones que podrían apoyar la hipótesis de una menor transmisión en primavera y verano están las puramente ambientales ([posible menor transmisión con frío y poca humedad](#)), las relacionadas con la actividad humana (más convivencia en interior en invierno, lo que aumenta los contactos) y las vinculadas al funcionamiento del sistema inmunitario (algunos estudios apuntan a una inmunidad general más débil en invierno).

Además, hay datos ecológicos que podrían explicar estas hipótesis, como la diferente velocidad de propagación entre zonas geográficas con factores climáticos diferentes. Investigaciones previas en virus similares sugieren una disminución en la intensidad de transmisión asociada a un aumento en la temperatura y la humedad relativa. [Algunos estudios preliminares](#) realizados sobre patrones climáticos en relación con el SARS-CoV-2 apoyarían esta posibilidad; pero, por otro lado, el nuevo coronavirus se está extendiendo de manera eficaz por todo el mundo, incluso en climas cálidos y húmedos, por lo que aún es pronto para considerar la estacionalidad climática como un factor clave de su transmisibilidad.

En definitiva, la falta de conocimiento completo del SARS-CoV-2 y el carácter preliminar de los estudios virológicos y epidemiológicos recomiendan prudencia ante una hipotética menor transmisión con climas cálidos y húmedos. Hacen falta más estudios sobre el impacto de la variabilidad climática, la contaminación del aire, los patrones de relación social, la susceptibilidad de la población y la vigilancia de infecciones respiratorias, entre otras cuestiones, para considerar una posible predicción del riesgo de desarrollar la enfermedad basada en información climática. En este contexto, el Instituto de Salud Carlos III y la Agencia Estatal de Meteorología han firmado un [acuerdo](#) para investigar conjuntamente la influencia de determinadas variables meteorológicas y la contaminación ambiental en la difusión del virus y la incidencia de enfermedad.



¿Cómo afectan la temperatura y la humedad a la propagación de la COVID-19?

Una hipótesis importante para las estrategias de mitigación de la enfermedad COVID-19 es si el virus SARS-CoV-2 es menos transmisible en climas cálidos y húmedos. Esta es una de las grandes preguntas que actualmente se plantean en el mundo científico, y hay argumentos tanto a favor como en contra. El CDC (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades) de los EE.UU. [afirma que todavía no se sabe si el clima o la temperatura afectan a la propagación de COVID-19](#). Algunos otros virus, como el del resfriado común y el de la gripe, se propagan más durante los meses de clima frío, pero eso no significa que sea imposible enfermarse con estos virus durante otros meses. Predecir cómo se comportará un virus nuevo en función de cómo se comportan los análogos siempre es especulativo, pero tenemos que hacerlo cuando aún no se tienen datos suficientes.

En general, los coronavirus sobreviven durante periodos de tiempo más cortos a temperaturas más altas y mayor humedad que en entornos más fríos o más secos. Lo que sabemos acerca de por qué muchos virus respiratorios son estacionales en invierno en regiones templadas se resume en cuatro factores que contribuyen a este fenómeno estacional⁽¹⁾:

- **Condiciones ambientales:** en el invierno, el aire exterior es más frío y también más seco, generalmente tanto en interiores como en exteriores. En los países templados se ha demostrado que la humedad absoluta (la cantidad de vapor de agua en el aire) afecta mucho a la transmisión de la gripe. La baja humedad hace que las gotas (portadoras de virus) se asienten más lentamente porque se reducen a tamaños más pequeños, y luego la fricción las mantiene más tiempo en el aire⁽²⁾. Por eso, las condiciones más secas favorecen la transmisión, como ocurre en el invierno, que es un periodo en el que la humedad es más baja. Sin embargo, para los coronavirus se desconoce aún la relevancia de este factor. Por ejemplo, en Singapur, que se encuentra casi en el ecuador y tiene alta humedad, ha tenido una transmisión significativa. Hay muchas más discrepancias ambientales entre el verano y el invierno —diferente duración del día, radiación ultravioleta, etc.— que podrían ser importantes para la supervivencia de este coronavirus, pero su posible influencia es aún una incógnita.
- **Actividad humana:** en invierno, los humanos pasan más tiempo en ambientes interiores, con menos ventilación y menos espacio personal que en ambientes exteriores en verano, lo que favorece la transmisión de enfermedades que se difunden por gotas, como COVID-19. En particular, los colegios constituyen un sitio de transmisión de enfermedades infecciosas, aunque en este caso, aún se desconoce qué papel juegan los niños en la transmisión del SARS-CoV-2. Comprender esto es clave si queremos saber si el cierre de los centros educativos puede ayudar a controlar la propagación de COVID-19.
- **Sistema inmunitario del huésped:** hay hipótesis que apuntan a que la condición del sistema inmunitario de una persona promedio sea sistemáticamente peor en invierno que en verano debido a la producción de melatonina y a los niveles de vitamina D.



- **Agotamiento de los hospedadores susceptibles:** incluso sin ninguna variabilidad estacional, las epidemias de enfermedades infecciosas aumentan exponencialmente, se nivelan y disminuyen, porque hay más gente con defensas frente al agente infeccioso. En términos simples, hay más gente con defensas para los virus que han existido durante mucho tiempo, y estos se apoyan en las condiciones más favorables —en este caso, el invierno— para poder propagarse a través de la población. Los nuevos virus tienen una ventaja temporal, pero importante: pocos o ningún individuo de la población es inmune a ellos. La consecuencia es que los nuevos virus pueden propagarse más fácilmente fuera de la temporada “normal”.

Además de todo esto, hay datos ecológicos curiosos, como la diferente velocidad de propagación entre zonas geográficas con factores climáticos diferentes. La propagación en las zonas más cálidas de China ha sido más lenta que en la parte continental. La extensión por el hemisferio norte parece no encontrar resistencia en una determinada “franja” climática: Irán, Corea del Sur, norte de Italia, centro y norte de España, Francia, Suiza, Países Bajos, parte de Alemania y Gran Bretaña, y últimamente Norteamérica (desde Nueva York hasta Washington). En los países del norte de Europa, el proceso parece ser más lento y también en países del hemisferio sur, África o América Central. Todos estos datos sugieren que la temperatura se podría relacionar con la propagación del virus, aunque podrían deberse también a diferencias en movilidad entre zonas o al efecto de medidas de control.

Algunos autores están planteando que podría existir un patrón determinado por la temperatura y la humedad, con una disminución en la intensidad de transmisión asociada con un aumento en la temperatura y la humedad relativa⁽³⁾. Un estudio ambiental basado en el SARS-CoV-1, que es un virus de la misma subfamilia que el que produce COVID-19, encontró que el virus sobrevivía peor en temperaturas y humedades más altas⁽⁴⁾ y, por analogía, algunos han interpretado que el aumento de las temperaturas en el verano boreal probablemente facilitará el control de COVID-19.

En este sentido, un estudio ha encontrado que las áreas con una transmisión comunitaria significativa de COVID-19 se distribuyen aproximadamente a lo largo del corredor de 30-50° Norte, con patrones climáticos consistentemente similares —temperaturas promedio de 5 a 11 °C y humedad absoluta de 4 a 7 g/m³—, aunque en lugares con poca gente y con poca interacción social no había transmisión comunitaria⁽⁵⁾.

Otro trabajo similar ha observado que el 90% de las transmisiones hasta la fecha han ocurrido dentro de un rango de temperatura de 3 a 17 °C y una humedad absoluta similar de 4 a 9 g/m³, mientras que menos del 6% de los casos se han dado en países con temperatura media de enero a marzo superior a 18 °C y humedad absoluta superior a 9 g/m³⁽⁶⁾. Esto apoyaría la hipótesis de que la humedad absoluta podría jugar un papel en la determinación de la propagación del nuevo virus, pero también que las posibilidades de reducir la propagación debido a factores ambientales serían limitadas.

Según estos datos, el posible efecto de temperaturas más cálidas en la desaceleración de la propagación del SARS-CoV-2 podría observarse, en todo caso, a temperaturas cercanas a los 25 °C; los países del norte de Europa y el norte de los Estados Unidos no tienen tales temperaturas cálidas hasta el mes de julio, aunque en España esta



temperatura media se alcanza en Andalucía ya en el mes de junio. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios ecológicos podrían también explicarse por otros factores que los autores no han tenido en cuenta, incluyendo el retraso en la propagación a las regiones más cálidas del mundo debido a diferencias en los patrones de viaje con las zonas inicialmente afectadas. Es esencial, por tanto, contextualizarlos con lo que sabemos sobre los mecanismos y vías de propagación global actual de COVID-19.

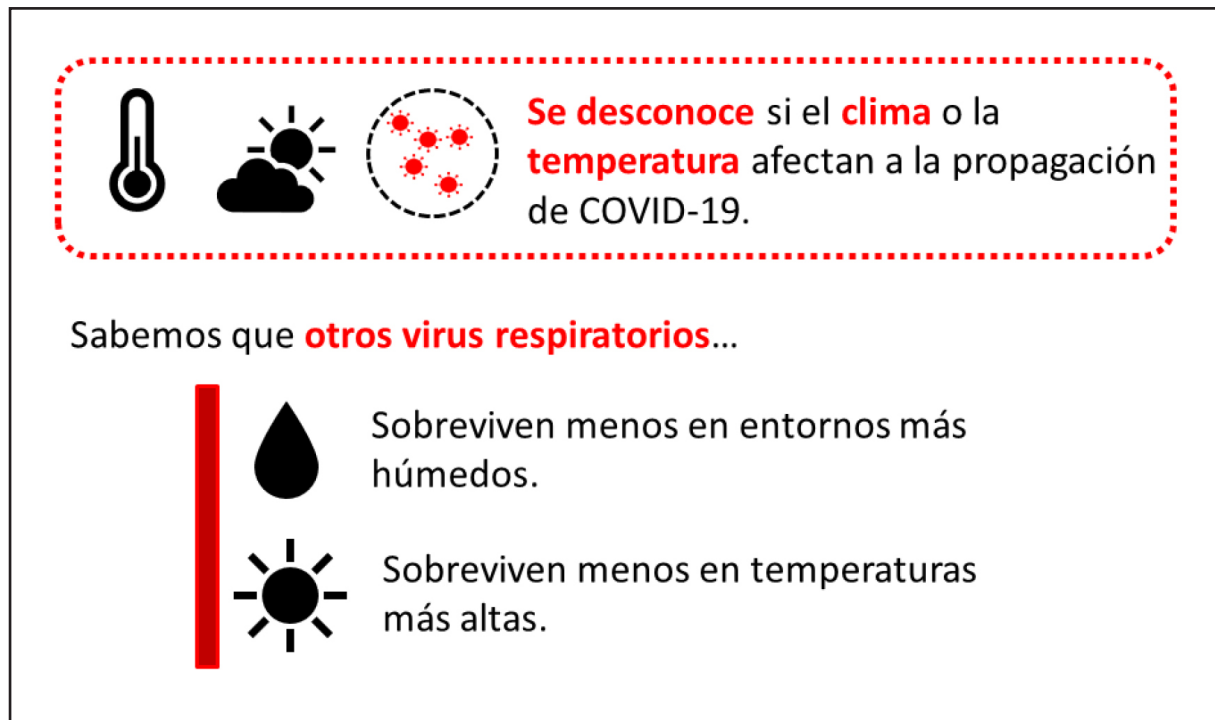
Por otra parte, la capacidad del SARS-CoV-2 para extenderse eficazmente a nivel mundial, incluso en climas cálidos y húmedos, sugiere que, de momento, la estacionalidad no puede considerarse un factor modulador clave de su transmisibilidad. Aunque tenemos razones esperanzadoras para esperar que SARS-CoV-2, al igual que otros betacoronavirus, se transmita de manera algo menos eficiente en verano que en invierno, aún no conocemos bien este virus. Es posible que el clima más cálido pueda reducir ligeramente la transmisión del SARS-CoV-2, pero, de momento, no hay evidencia que indique que las condiciones más cálidas en los meses de verano del hemisferio norte vayan a reducir la efectividad de su transmisión⁽⁷⁾.

De todas maneras, las investigaciones que se han realizado hasta el momento están basadas en datos epidemiológicos muy preliminares, con diferentes grados de calidad. En el futuro próximo, otros estudios analizarán con más profundidad el impacto de la variabilidad climática, la contaminación del aire y otros factores extrínsecos en la transmisión de COVID-19, considerando además la conectividad desde ubicaciones con alta incidencia, los patrones de relación social, la susceptibilidad de la población y los datos de vigilancia de infecciones respiratorias. Por el momento, cualquier predicción de riesgo de COVID-19 basada únicamente en información climática debe interpretarse con cautela. Hay mucho más que aprender sobre la transmisibilidad, la gravedad y otras características asociadas con COVID-19.

INFOGRAFÍAS

Débora Álvarez

¿Afecta la temperatura al virus SARS-CoV-2?



¿Por qué otros virus respiratorios son estacionales?



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lipsitch M. Seasonality of SARS-CoV-2: Will COVID-19 go away on its own in warmer weather? Center for Communicable Disease Dynamics. Harvard T.H. Chan School of Public Health; 2020. <https://ccdd.hsph.harvard.edu/will-covid-19-go-away-on-its-own-in-warmer-weather/>
2. Shaman J, Pitzer VE, Viboud C, Grenfell BT, Lipsitch M. Absolute humidity and the seasonal onset of influenza in the continental United States. *PLoS Biol.* 2010;8(2):e1000316. doi: 10.1371/journal.pbio.1000316.
3. Wang J, Tang K, Feng K, Lin X, Lv W, Chen K, Wang F. High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19 (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>.
4. Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus. *Adv Virol.* 2011;2011:734690. doi: 10.1155/2011/734690.
5. Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature, Humidity and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19 (March 5, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3550308> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550308>.
6. Bukhari Q, Jameel Y. Will Coronavirus Pandemic Diminish by summer? (March 17, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3556998> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3556998>.
7. O'Reilly KM, Auzenberg M, Jafari Y, Liu Y, Flasche S, Lowe R. Effective transmission across the globe: the role of climate in COVID-19 mitigation strategies. *Lancet Planet Health.* 2020;4(5):e172. doi:10.1016/S2542-5196(20)30106-6.



4. ¿ES LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA UN FACTOR DE RIESGO EN COVID-19?

Cristina Linares, Julio Díaz

27 de mayo de 2020

*** Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

La relación entre contaminación del aire e infección por COVID-19 no está confirmada, pero existen diversas investigaciones publicadas que sugieren un vínculo, y [la comunidad científica maneja diversas hipótesis que explicarían esta relación](#). Ya que aún no existen evidencias, pero sí resultados preliminares plausibles, hay que seguir analizando una posible relación causal entre la mala calidad del aire y una mayor incidencia y/o gravedad de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2.

La mayoría de estudios realizados hasta el momento que sí hallan relación entre contaminación y COVID-19 no están revisados por pares (no han sido evaluados aún) y tienen deficiencias metodológicas. Además, incluyen factores asociados que pueden “falsear” el establecimiento de un vínculo entre calidad del aire y enfermedad, como la densidad de población, la pobreza, los recursos sanitarios, el porcentaje de personas fumadoras y otras condiciones meteorológicas, entre otras. En todo caso, estas investigaciones incluyen hipótesis plausibles y resultados preliminares que apuntan a que la relación puede ser cierta, ya que hablan de mayor incidencia y mortalidad en [zonas con aire más contaminado](#).

Con estos datos, la comunidad científica maneja dos hipótesis. La primera investiga [si las propias partículas contaminantes son capaces de transportar de forma viable el virus](#), favoreciendo su difusión y pudiendo aumentar los contagios. La segunda se centra en el mayor riesgo cardiorrespiratorio que tienen las personas expuestas de forma habitual a altos niveles de contaminación del aire, que podría complicar el desarrollo de la enfermedad. El Instituto de Salud Carlos III está estudiando esta posible relación entre contaminación del aire e incidencia y propagación de COVID-19 y SARS-CoV-2, en un [proyecto](#) que tiene como objetivo analizar y cuantificar la influencia de factores como la temperatura, la humedad ambiental y la contaminación atmosférica en la aparición y desarrollo de la enfermedad.

Se han publicado diversos artículos que muestran una relación entre la mala calidad del aire y la infección por COVID-19. La comunidad científica maneja diversas hipótesis (a veces complementarias entre sí) y esta cuestión representa en la actualidad una cuestión de debate.

Inicialmente, la Universidad de Harvard [publicó un estudio](#) realizado en Estados Unidos⁽¹⁾ sobre la posible relación entre la exposición a partículas finas (PM_{2,5} —partículas de diámetro aerodinámico inferior a 2,5 micras—) y la mortalidad por COVID-19. La hipótesis del estudio se centraba en que la enfermedad COVID-19 puede ser especialmente grave para aquellas personas expuestas en zonas que presentan mayores niveles de partículas materiales.



El estudio recoge el 98% de las muertes ocurridas hasta el 1 de abril de 2020 y controla por múltiples factores de confusión, como son la densidad de población, el porcentaje de personas mayores de 65 años, el número de personas que viven en condiciones de pobreza, el número de camas en los hospitales o el porcentaje de fumadores, y otras variables de carácter meteorológico, como la temperatura media y la humedad. Se trata de un trabajo de investigación metodológicamente robusto, si bien no incluye otros contaminantes, y la longitud de la serie de mortalidad por COVID-19 es muy corta. Su resultado principal es que la mortalidad por la enfermedad es mucho mayor en aquellos lugares en los que las concentraciones de $PM_{2,5}$ son más altas: por cada aumento en un $\mu g/m^3$ en la concentración de $PM_{2,5}$, la tasa de mortalidad por COVID-19 aumenta en un 15% (IC95%: 5, 25).

En este mismo sentido, pero con más limitaciones metodológicas en cuanto a las variables de control, se ha publicado [otro estudio](#)⁽²⁾ en el que, mediante estimaciones de satélite de las concentraciones de dióxido de nitrógeno (NO_2) en enero y febrero, se ha establecido una asociación con la mortalidad por COVID-19 en regiones de España, Francia, Italia y Alemania. Concluye, sin llegar a una clara cuantificación, que la exposición a largo plazo a mayores niveles de NO_2 puede ser una de las causas de una mayor mortalidad por COVID-19 en unas zonas frente a otras. Los dos estudios anteriores se focalizaban en el efecto de las concentraciones de dos contaminantes concretos de forma individual sobre la mortalidad por COVID-19. [Otro trabajo](#)⁽³⁾ analiza directamente la asociación entre el número de casos confirmados hasta el 20 de febrero y los niveles de contaminación atmosférica en 120 ciudades de China. Los resultados muestran una asociación entre las concentraciones de partículas ($PM_{2,5}$, PM_{10}), NO_2 , monóxido de carbono (CO) y ozono (O_3), con el número de casos acumulados en diferentes periodos de tiempo. Este estudio analiza hasta dos contaminantes y variables meteorológicas; sin embargo, no considera otras de carácter social y demográfico, y tampoco plantea un mecanismo biológico claro por el que las concentraciones de estos contaminantes podrían incidir en la incidencia de la enfermedad.

Dos hipótesis

Actualmente se barajan dos hipótesis complementarias sobre cómo la contaminación atmosférica podría ser un factor de riesgo en la incidencia de la COVID-19.

Por una parte, se investiga si las propias partículas contaminantes son capaces de transportar de forma viable al nuevo virus SARS-CoV-2, como se ha demostrado en estudios anteriores con otro tipo de material biológico: bacterias, virus y granos de polen (hipótesis detrás del gran aumento del número de alérgicos en las últimas décadas, especialmente en ambientes urbanos).

En esta línea, hay dos investigaciones recientes^(4,5) en torno a las partículas materiales (PM) como posible vector para la propagación de la enfermedad. Los investigadores han encontrado restos de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de PM medidas en ambientes tanto industriales como urbanos de Bérgamo. La hipótesis que plantean se basa en que las partículas de aerosol que contiene el virus de entre



0,1 y 1 μm pueden viajar más lejos cuando se unen a partículas de contaminación de hasta 10 μm (PM_{10}), ya que la partícula resultante es más grande y menos densa que una gotícula respiratoria, por lo que podría aumentar su tiempo de permanencia en la atmósfera.

La segunda hipótesis se centra en la mayor vulnerabilidad cardiorrespiratoria que presentan las personas que están expuestas de forma habitual a altos niveles de contaminación en las ciudades. En este caso se relaciona la contaminación con la aparición y diagnóstico de COVID-19 más que con la probabilidad de infección por SARS-CoV-2.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1 de cada 7 pacientes con COVID-19 sufre dificultades respiratorias y otras complicaciones graves⁽⁶⁾. Hasta este momento, los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 incluyen el sexo (mayor riesgo en varones), la edad avanzada (mayor riesgo en mayores de 65 años) y la presencia de comorbilidades, entre las que se incluyen hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

También se han documentado en relación a esta nueva enfermedad: inflamación vascular, miocarditis y arritmias cardíacas. Todas estas patologías se solapan en gran medida con las causas de mortalidad relacionadas con la exposición a partículas materiales y su impacto en salud. Además, la mayoría de las personas fallecidas por COVID-19 en China⁽⁷⁾, Estados Unidos⁽⁸⁾ y España⁽⁹⁾ son mayores de 65 años.

Si bien es cierto que la mayoría de estos estudios aún no están revisados por pares y presentan algunas deficiencias metodológicas tanto en extensión de la serie temporal analizada como en las variables de control (en algunos casos inexistentes), presentan resultados e hipótesis plausibles. Estos datos preliminares merecen ser investigados con mayor profundidad, especialmente si la articulación y puesta en marcha de planes encaminados a la disminución de la contaminación en las ciudades puede ser una herramienta más para la lucha contra el coronavirus.

Gracias a financiación del Fondo COVID-19, el Instituto de Salud Carlos III, en colaboración con la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET), va a investigar también en España la influencia de variables meteorológicas y de contaminación atmosférica en la incidencia y propagación de COVID-19 y SARS-CoV-2. Este proyecto tiene como objetivo principal analizar y cuantificar la influencia de factores como la temperatura, la humedad ambiental y la contaminación atmosférica (especialmente material particulado) en la incidencia y propagación de la enfermedad COVID-19. El objetivo es profundizar a nivel geográfico y temporal en el conocimiento de los posibles impactos que los factores ambientales tienen en la propagación del nuevo virus en la incidencia y letalidad de la enfermedad en España.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu X, Nethery RC, Sabath B, Braun D, Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States. MedRxiv preprint (2020a). <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054502>.
2. Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO₂) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. Sci Total Environ. 2020;726:138605. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138605.
3. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: Evidence from China. Sci Total Environ. 2020;727:138704. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138704.
4. Setti L, Passarini F, De Genari G et al. Relazione circa l'effetto dell'inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione. Società Italiana di Medicina Ambientale. 2020. Disponibile en: http://www.simaonline.it/wpsima/wp-content/uploads/2020/03/COVID19_Position-Paper_Relazione-circa-l%E2%80%99effetto-dell%E2%80%99inquinamento-da-particolato-atmosferico-e-la-diffusione-di-virus-nella-popolazione.pdf.
5. Setti L, Passarini F, De Genari G, Barbieri P, Perrone MG, Piazzalunga A, Borelli M, Palmisani J, Di Gilio A, Piscitelli P, Miani A. Potential role of particulate matter in the spreading of COVID-19 in Northern Italy: first observational study based on initial epidemic diffusion. BMJ Open. 2020;10(9):e039338. Published 2020 Sep 24. doi:10.1136/bmjopen-2020-039338
6. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva; 2020. Disponibile en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
7. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, Lipsitch M, Leung GM. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nat Med. 2020 Apr;26(4):506-510. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7.
8. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(12):343-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
9. Ministerio de Sanidad. 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf

Enlaces de interés

- Primeros indicios de correlación entre variables meteorológicas y propagación del coronavirus en España. Instituto de Salud Carlos III-AEMET. 2020. <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/AcuertoISCIHAEMETEstudioTemperaturasCOVID19.aspx>
- Así afecta la contaminación a la pandemia de COVID-19. Agencia SINC. 2020. <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Asi-afecta-la-contaminacion-a-la-pandemia-de-COVID-19>
- Un estudio de Harvard relaciona la contaminación del aire con una mayor mortalidad por COVID-19. Ctxt. 2020. <https://ctxt.es/es/20200401/Politica/31944/Gretchen-Goldman-estudio-Harvard-Francesca-Dominici-coronavirus-contaminacion-Estados-Unidos.htm>



5. DETECCIÓN DE SARS-CoV-2 EN AGUAS RESIDUALES COMO HERRAMIENTA DE VIGILANCIA Y ALERTA RÁPIDA

María Cabrerizo, M.^a Dolores Fernández García, Jon González de Audicana

1 de junio de 2020

*** Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

El tracto gastrointestinal puede verse afectado por el coronavirus SARS-CoV-2, según apuntan diversos estudios realizados hasta la fecha, que señalan que el material genético del virus está presente en heces de pacientes con COVID-19 y que puede ser excretado durante largos periodos de tiempo.

A pesar de que es posible que el SARS-CoV-2 se transmita por vía fecal-oral, se necesitan más estudios para determinar las condiciones que podrían favorecer este tipo de transmisión.

La detección del virus en muestras de aguas residuales es una [herramienta útil ya conocida para la vigilancia epidemiológica de virus](#) que se está utilizando en el marco de la pandemia actual de coronavirus, ya que supone un indicador de circulación del virus entre la población.

La capacidad que tiene la vigilancia de las aguas residuales para detectar casos leves o asintomáticos es una de sus principales ventajas y puede ser una herramienta de alerta temprana para identificar de forma precoz la presencia del SARS-CoV-2, tanto en el momento actual [como en posibles rebrotes](#) o segundas oleadas de la infección.

Este acercamiento a la vigilancia medioambiental no sería nuevo en España, ya que el análisis de muestras de aguas residuales se realiza desde hace tiempo en el seguimiento de la posible circulación de otros virus, como el de la polio, en la población. El Laboratorio de Enterovirus del Centro Nacional de Microbiología, que actúa como Laboratorio Nacional de Polio acreditado por la OMS, lleva a cabo esta labor desde hace más de 20 años gracias a un convenio con el Canal de Isabel II, que gestiona las aguas en la Comunidad de Madrid.

[España ya está desarrollando algunos estudios](#) en torno a la presencia de SARS-CoV-2 en aguas residuales. El CSIC, la Universidad de Barcelona y el Centro Nacional de Microbiología, entre otros, están trabajando en este ámbito y ya disponen de resultados preliminares que muestran la detección del virus en parte de las muestras analizadas.

Aunque los síntomas respiratorios son los que se describen más frecuentemente en pacientes con COVID-19, varios estudios sugieren que el tracto gastrointestinal podría también verse afectado por SARS-CoV-2. En un reciente metaanálisis se ha visto que en 29 de las 35 publicaciones científicas analizadas con más de 6.000 pacientes con COVID-19, un 15% de los pacientes presentaban síntomas gastrointestinales, siendo los más comunes las náuseas o vómitos y la diarrea⁽¹⁾. Cabe señalar que un 10% de estos pacientes con COVID-19 presentaron síntomas gastrointestinales sin cuadro respiratorio.



Además, diferentes estudios han demostrado que el ARN del SARS-CoV-2 está presente en heces de pacientes con COVID-19 independientemente de que haya o no síntomas gastrointestinales o de la gravedad de la enfermedad⁽²⁻⁷⁾. También se ha visto que el virus puede ser excretado en heces durante largos periodos de tiempo, durante la enfermedad y en la fase de convalecencia, siendo varios los estudios que lo detectan hasta varias semanas (entre 1 y 5) después de la negativización en muestras respiratorias^(4,8-12). Finalmente, diversos grupos de investigación han conseguido aislar SARS-CoV-2 infeccioso a partir de muestras de heces de pacientes con COVID-19^(3,13-15), demostrando así que el virus puede replicar en el tracto intestinal.

La razón de la afectación del tracto intestinal parece estar en la interacción del virus con ACE2⁽¹⁶⁾, el principal receptor del SARS-CoV-2, presente no solo en células pulmonares, sino también en las células epiteliales gastrointestinales. La interacción con estos receptores ha sido también descrita para el SARS-CoV⁽¹⁷⁾ causante de la epidemia de SARS en 2003, el cual también se consiguió aislar en cultivos celulares a partir de muestras de heces y para el que se llegó a evidenciar transmisión a partir de aguas residuales en un brote ocurrido en viviendas de Hong Kong con instalaciones de fontanería deficientes⁽¹⁸⁾.

El SARS-CoV-2 en aguas residuales

A pesar de que todos estos hallazgos sugieran la posibilidad de que el SARS-CoV-2 se transmita por vía fecal-oral⁽¹⁹⁻²¹⁾, hacen falta más estudios, sobre todo a nivel ambiental, para determinar las condiciones que pudieran favorecer dicha transmisión, aunque esta parece improbable debido a la poca estabilidad del virus en el medio ambiente y su elevada sensibilidad a los desinfectantes^(22,23). Además, hasta la fecha no se ha confirmado ningún caso de transmisión fecal-oral del virus ni hay evidencias científicas que indiquen que las aguas fecales sean una vía de transmisión del virus^(24,25).

Sin embargo, la detección del virus en muestras de aguas residuales podría ser una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica de la infección, como indicador de excreción por parte de la población y, por tanto, de circulación.

El primer estudio sobre detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales se hizo en los Países Bajos en muestras procedentes de varias ciudades y un aeropuerto⁽²⁶⁾. Los autores pudieron identificar el virus en todas las muestras recogidas durante el mes de marzo, cuando la prevalencia de COVID-19 era muy baja, de aproximadamente de 1-3 casos por 100.000 habitantes. Posteriormente, se han analizado aguas residuales en diferentes países (Estados Unidos^(27,28), Australia⁽²⁹⁾, Francia⁽³⁰⁾, Italia^(31,32), Israel⁽³³⁾ y Turquía^(34,35)), detectándose en todos ellos la presencia del SARS-CoV-2.

En España hay dos estudios del grupo de investigación, liderados por la Dra. G. Sánchez, del IATA-CSIC, que analizaron muestras de aguas residuales recogidas entre febrero y abril procedentes de diferentes EDAR (estación depuradora de agua residual) metropolitanas de Valencia y Murcia, pudiendo detectar ARN de SARS-CoV-2 en más de un 80% de ellas^(36,37). Lo más interesante es que, al igual que en los estudios de Países Bajos, Italia o Francia, las muestras ya eran positivas días antes de que llegase el pico epidémico, cuando el número de casos clínicos confirmados era bajo.



Además, con este tipo de vigilancia se pudo confirmar que el SARS-CoV-2 circulaba en diferentes comunidades antes de la declaración de casos por parte de las autoridades sanitarias: en tres municipios de Murcia, el ARN viral aparecía en las aguas residuales hasta 16 días antes de confirmarse el primer contagio y, de manera similar, en los Países Bajos se detectó el virus en agua residual de la EDAR de Amersfoort, cerca de Utrecht, semanas antes de que se confirmase el primer caso en dicha localidad.

Vigilancia epidemiológica de COVID-19 mediante la detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales

La detección del virus en aguas residuales cuando la incidencia de casos clínicos notificados es muy baja podría deberse a la capacidad que tiene la vigilancia en aguas residuales para detectar casos leves o asintomáticos. Estos individuos estarían también excretando virus en las heces y contribuyendo a la circulación del virus, al tiempo que permanecerían indetectables si solo se hiciera vigilancia de pacientes sintomáticos.

La vigilancia medioambiental utilizando muestras de aguas residuales ya se realiza desde hace tiempo para la monitorización de la posible circulación de poliovirus en la población. Una de las recomendaciones realizadas por la OMS a través de la Iniciativa Global de Erradicación de la Poliomielitis (GPEI, en sus siglas en inglés,) es que, en la actual etapa de preerradicación de la poliomielitis, se debe vigilar si hay circulación de poliovirus en ausencia de casos de parálisis, y que una manera sencilla y rápida es analizar las aguas residuales para poder detectar la excreción del virus por parte de la población de forma asintomática⁽³⁸⁾.

Este sistema de vigilancia está especialmente indicado para aquellos países en los que siguen circulando los poliovirus salvajes y en los que lleva a cabo vacunación con vacuna atenuada (OPV, en sus siglas en inglés), pero la OMS recomienda que todos los países, aunque estén certificados “libres de polio” desde hace tiempo, tengan la capacidad para realizarla en el caso de un posible brote o reintroducción de los poliovirus. Por ejemplo, en el 2013, gracias a la vigilancia medioambiental en aguas residuales, Israel detectó una importación y transmisión del poliovirus salvaje de tipo 1 en ausencia de casos clínicos notificados⁽³⁹⁾.

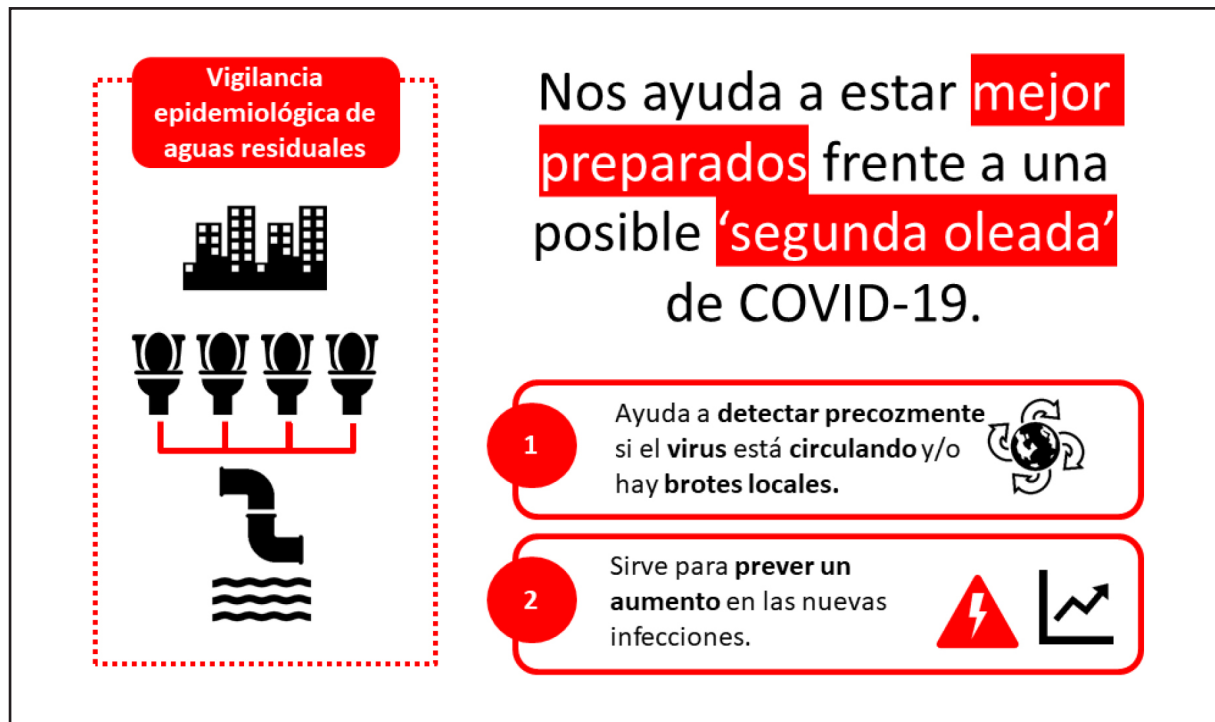
En el Centro Nacional de Microbiología (CNM), en concreto en el Laboratorio de Enterovirus, que actúa como Laboratorio Nacional de Polio acreditado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realiza la vigilancia medioambiental para poliovirus y otros enterovirus desde 1999, gracias a un convenio con el Canal de Isabel II, que gestiona las aguas en la Comunidad de Madrid. La infraestructura ya disponible en el CNM ha permitido que actualmente se haya podido iniciar un estudio de la presencia de SARS-CoV-2 en aguas residuales procedentes de diferentes EDAR de Madrid y otras poblaciones de la región. Actualmente, ya hay en marcha un consorcio entre diferentes grupos de investigación para colaborar en la realización de la vigilancia de SARS-CoV-2 en aguas residuales, que incluye, entre otros, el grupo de la Dra. G. Sánchez, el grupo del Dr. A. Bosch de la Universidad de Barcelona y el del propio CNM, expertos todos ellos en la detección de virus en muestras medioambientales.



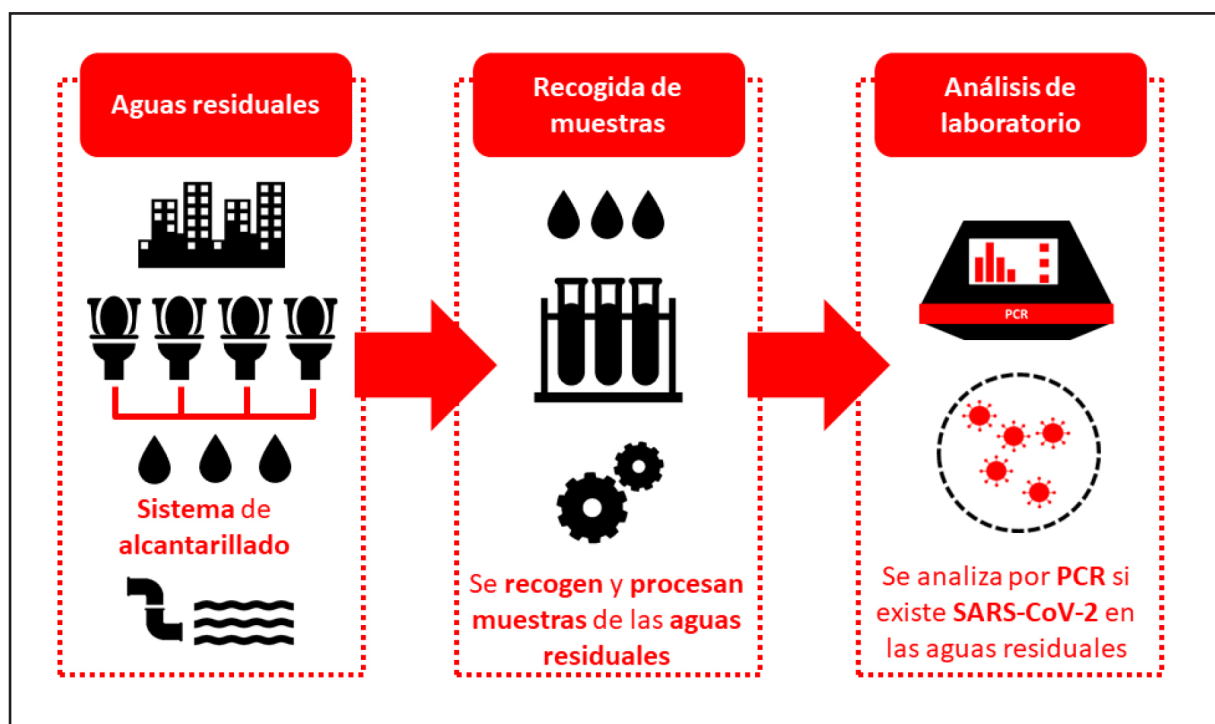
INFOGRAFÍAS

Débora Álvarez

¿Para qué sirve vigilar las aguas residuales?



¿Cómo se vigila el SARS-CoV-2 en las aguas residuales?



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, Shen j, Zhu L-R, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen M-H. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-8. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
2. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):411-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
3. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
4. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, Yang Y, Liu B, Wang W, Wei C, Yang J, Ye G, Cheng Z. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):833-40. doi: 10.1002/jmv.25825.
5. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):697-706.
6. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol*. 2020;92(6):680-2. doi: 10.1002/jmv.25742.
7. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, Wang YY, Xiao GF, Yan B, Shi ZL, Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-9. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
8. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang W-D, Tong J-N, Song X-F, Wong GW-K, Xing Q-S. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):473-80.
9. Zhang T, Cui X, Zhao X, Wang J, Zheng J, Zheng G, Guo W, Cai C, He S, Xu Y. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2020;92(7):909-14. doi: 10.1002/jmv.25795.
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
11. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X, Kuang L, Fang X, Mishra N, Lu J, Shan H, Jiang G, Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-5. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
12. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, Guo Q, Sun X, Zhao D, Shen J, Zhang H, Liu H, Xia H, Tang J, Zhang K, Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502-5. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
13. Zhou J, Li C, Liu X, Chiu MC, Zhao X, Wang D, Wei Y, Lee A, Zhang AJ, Chu H, Cai JP, Yip CC, Chan IH, Wong KK, Tsang OT, Chan KH, Chan JF, To KK, Chen H, Yuen KY. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(7):1077-83. doi: 10.1038/s41591-020-0912-6.
14. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, Zhao J, Huang J, Zhao J. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1920-2. doi: 10.3201/eid2608.200681.
15. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Notes from the Field: Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2020 Feb 15. doi: 10.46234/ccdcw2020.033.
16. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526(1):135-40.
17. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Comunicado de prensa. Septiembre de 2003. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr70/es/>
19. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335-7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.



20. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
21. Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):259. doi: 10.1038/s41575-020-0295-7.
22. Lodder W, de Roda Husman AM. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):533-4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30087-X.
23. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020.
24. OMS, UNICEF. Agua, saneamiento, higiene y gestión de desechos en relación con el virus de la COVID-19: orientaciones provisionales. 23 de abril de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331929>.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Water and COVID-19 FAQs. Information about Drinking Water, Treated Recreational Water, and Wastewater. Actualizado 23 abril 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/water.html>
26. Medema G, Heijnen L, Elsinga G, Italiaander R, Brouwer A. Presence of SARS-Coronavirus-2 RNA in Sewage and Correlation with Reported COVID-19 Prevalence in the Early Stage of the Epidemic in The Netherlands. *Environ Sci Technol Lett*. 2020;acs.estlett.0c00357. Published 2020 May 20. doi:10.1021/acs.estlett.0c00357.
27. Wu F, Xiao A, Zhang J, Gu X, Lee WL, Kauffman K, Hanage WP, Matus M, Ghaeli N, Endo N, Duvallet C, Moniz K, Erickson TB, Chai PR, Thompson J, Alm EJ. SARS-CoV-2 titers in wastewater are higher than expected from clinically confirmed cases. *medRxiv* 2020. 2020.04.05.20051540; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20051540>.
28. Nemudryi A, Nemudraia A, Wiegand T, Surya K, Buyukyoruk M, Cicha C, Vanderwood KK, Wilkinson R, Wiedenheft B. Temporal Detection and Phylogenetic Assessment of SARS-CoV-2 in Municipal Wastewater. *Cell Rep Med*. 2020;1(6):100098. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100098.
29. Ahmed W, Angel N, Edson J, Bibby K, Bivins A, O'Brien JW, Choi PM, Kitajima M, Simpson SL, Li J, Tschärke B, Verhagen R, Smith WJM, Zaugg J, Dierens L, Hugenholtz P, Thomas KV, Mueller JF. 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. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138764.
30. Wurtzer S, Marechal V, Mouchel J-M, Moulin L. Time course quantitative detection of SARS-CoV-2 in Parisian wastewaters correlates with COVID-19 confirmed cases. *medRxiv*. 2020.04.12.20062679; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20062679>.
31. La Rosa G, Iaconelli M, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Veneri C, Bonadonna L, Lucentini L, Suffredini E. First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy. *Sci Total Environ*. 2020;736:139652. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139652.
32. Rimoldi S, Stefani F, Gigantiello A, Polesello S, Comandatore F, Mileto D, Maresca M, Longobardi C, Mancon A, Romeri F, Pagani C, Moja L, Gismondo MR, Salerno F. Presence and vitality of SARS-CoV-2 virus in wastewaters and rivers. *medRxiv*. 2020.05.01.20086009; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20086009>.
33. Bar-Or I, Yaniv K, Shagan M, Ozer E, Erster O, Mendelson E, Mannasse B, Shirazi R, Kramarsky-Winter E, Nir O, Abu-Ali H, Ronen Z, Rinott E, Lewis YE, Friedler E, Bitkover E, Paitan Y, Berchenko Y, Kushmaro A. Regressing SARS-CoV-2 sewage measurements onto COVID-19 burden in the population: a proof-of-concept for quantitative environmental surveillance. *medRxiv*. 2020.04.26.20073569; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20073569>.
34. Kocamemi B, Kurt H, Hacıoglu S, Yarali C, Saatci A PB. First Data-Set on SARS-CoV-2 Detection for Istanbul Wastewaters in Turkey. *medRxiv* 2020.05.03; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.20089417>.
35. Kocamemi B, Kurt H, Sait A, Sarac F, Saatci A PB. SARS-CoV-2 Detection in Istanbul Wastewater Treatment Plant Sludges. *medRxiv* 2020.05.12; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099358>.
36. Randazzo W, Cuevas-Ferrando E, Sanjuán R, Domingo-Calap P, Sánchez G. Metropolitan Wastewater Analysis for COVID-19 Epidemiological Surveillance. *medRxiv*. 2020.04.23.20076679; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076679>.
37. Randazzo W, Truchado P, Cuevas-Ferrando E, Simón P, Allende A, Sánchez G. SARS-CoV-2 RNA in wastewater anticipated COVID-19 occurrence in a low prevalence area. *Water Res*. 2020;181:115942. doi: 10.1016/j.watres.2020.115942.
38. Hovi T, Shulman LM, van der Avoort H, Deshpande J, Roivainen M, DE Gourville EM. Role of environmental poliovirus surveillance in global polio eradication and beyond. *Epidemiol Infect*. 2012 Jan;140(1):1-13. doi: 10.1017/S095026881000316X.



39. Anis E, Kopel E, Singer SR, Kaliner E, Moerman L, Moran-Gilad J, Sofer D, Manor Y, Shulman LM, Mendelson E, Gdalevich M, Lev B, Gamzu R, Grotto I. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(38):20586. doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.38.20586.

Enlaces de interés

Las aguas residuales revelan virus no identificados hasta ahora. En Agencia SINC (2011): <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Las-aguas-residuales-revelan-virus-no-identificados-hasta-ahora>.

Investigadores del CSIC desarrollan un método para alertar del coronavirus a partir del análisis de aguas residuales. En CSIC: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/investigadores-del-csic-desarrollan-un-metodo-para-alertar-del-coronavirus>.

El análisis de las aguas residuales podría anticipar un rebrote de coronavirus. En *La Vanguardia*: <https://www.lavanguardia.com/vida/20200514/481143191051/aguas-residuales-anticipar-rebote-coronavirus.html>



6. GLOSARIO DE TÉRMINOS EPIDEMIOLÓGICOS

Débora Álvarez, Beatriz Pérez, Francisco Rodríguez

19 de noviembre de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

COVID-19

El organismo encargado de la gestión de la vigilancia epidemiológica es el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (CNE-ISCIII), que publica los datos actualizados en: <https://covid19.isciii.es/>

El CNE-ISCIII realiza un informe actualizado a partir de los datos que llegan a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Sistema Nacional de Salud: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>

Además, el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad realiza un resumen de la situación que actualiza diariamente: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/situacionActual.htm>

Epidemiología

Disciplina que estudia la aparición y distribución de las enfermedades infecciosas y no infecciosas, así como de otros problemas y procesos de salud (“eventos”), incluyendo el estudio de sus determinantes y el uso de los conocimientos obtenidos para controlar los problemas de salud y mejorar la salud de la población⁽¹⁾.

En epidemiología se realiza el registro y la descripción de los eventos para entender cómo se distribuyen los problemas de salud (“vigilancia epidemiológica”) y se investiga qué factores los causan (estudios analíticos)⁽²⁾.

Epidemiólogo/a

Profesional dedicado al estudio y control de factores que influyen en la aparición de una enfermedad u otras condiciones de salud en las poblaciones, con conocimientos en método epidemiológico y salud pública, así como una visión poblacional y de inferencia causal en salud. Dentro de este colectivo, están los epidemiólogos que hacen la [epidemiología de campo](#)⁽¹⁾.

Epidemiólogo/a de campo

Es la práctica de la epidemiología en una comunidad, normalmente en un servicio de salud pública. La epidemiología de campo se centra sobre todo en la investigación de brotes y epidemias, y es una herramienta para proteger y mejorar la salud de



la población. Sus métodos están diseñados para planificar, implementar y evaluar intervenciones de salud pública⁽¹⁾.

SARS-CoV-2

Coronavirus responsable de la enfermedad COVID-19.

COVID-19

Enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Fue detectada por primera vez en diciembre de 2019, cuando la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽³⁾ sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo 7 casos graves. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró una Emergencia de Salud Pública Internacional por esta causa, mientras el 11 de marzo definió la situación como “pandemia”.

Coronavirus⁽⁴⁾

Agrupación (subfamilia) de diferentes virus pertenecientes a la familia *Coronaviridae*. Los coronavirus que afectan al ser humano pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común hasta otros más graves, como los producidos por los virus MERS-CoV, causantes del síndrome respiratorio de Oriente Próximo (MERS), así como los virus SARS-CoV y SARS-CoV-2, causantes del síndrome respiratorio agudo grave (por sus siglas en inglés, SARS) y COVID-19, respectivamente.

Epidemia

Aparición en una comunidad o en una población de muchos más casos de enfermedad —infecciosa o no infecciosa— o de otro evento relacionado con la salud de los que cabría esperar en circunstancias normales en un periodo de tiempo determinado⁽¹⁾.

La evolución de las epidemias depende del agente que las causa, de las características de la población en la que se produce, de cómo se produce la exposición a la enfermedad y del momento o lugar de aparición⁽⁵⁾.

Una forma de describirlas gráficamente es la **curva epidémica**. A partir de la información del terreno y el comportamiento de una enfermedad, es posible estimar el impacto futuro de una epidemia por medio de **modelos matemáticos**⁽¹⁾.

Pandemia

Se llama *pandemia* a la propagación mundial de una nueva enfermedad⁽⁶⁾.



Enfermedad infecciosa

Enfermedades causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos⁽⁷⁾.

Enfermedad transmisible

Enfermedad causada por un agente infeccioso o por sus productos tóxicos, que se transmite a personas sanas por contacto directo con un infectado, o por medio indirecto, mediante un vector, animal, fómite, producto o ambiente, o por intercambio de fluido contaminado por el agente infeccioso^(1,8). Una enfermedad puede ser transmisible pero no contagiosa, como es el caso del tétanos, que se produce por una toxina.

Enfermedad contagiosa

Enfermedad causada por contacto directo o indirecto con un infectado⁽¹⁾.

Caso

Enfermedad confirmada en un individuo. Durante el estudio de un brote epidémico o de una epidemia, las definiciones de caso se van adaptando al conocimiento que se va adquiriendo sobre la epidemiología de la enfermedad. En el caso de la COVID-19, en estos momentos la definición de caso que se está utilizando es la que sigue⁽⁹⁾:

Caso sospechoso: cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos o sensación de falta de aire. Otros síntomas, como la odinofagia (dolor de garganta), anosmia (pérdida de olfato), ageusia (pérdida de gusto), dolor muscular, diarrea, dolor torácico o cefalea (dolor de cabeza), entre otros, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2 según criterio clínico.

Caso probable: persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 y resultados negativos de pruebas diagnósticas de infección activa por SARS-CoV-2, o casos sospechosos en los que el resultado de estas pruebas no es concluyente.

Caso confirmado con infección activa:

- Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y tiene pruebas diagnósticas de infección activa por SARS-CoV-2 positivas o resultado positivo a IgM por serología de alto rendimiento (no por test rápidos).
- Persona asintomática con pruebas diagnósticas de infección activa por SARS-CoV-2 positiva con IgG negativa o no realizada.

Caso con infección resuelta:

- Persona asintomática con serología IgG positiva independientemente del resultado de las pruebas diagnósticas de infección activa por SARS-CoV-2.



Caso descartado: caso sospechoso sin alta sospecha clínica con pruebas diagnósticas de infección activa por SARS-CoV-2 negativas e IgM negativa (si se ha realizado).

Caso primario

Individuo que introduce una enfermedad en el grupo de estudio epidemiológico. Con enfermedades nuevas como la COVID-19, es muy frecuente que no logremos conocerlo con certeza⁽¹⁾.

Caso índice (hace referencia al dedo índice)

Es el primer caso que causa la sospecha del equipo de epidemiólogos/os. Para la COVID-19, sabemos que eran trabajadores de un mercado de Wuhan (Hubei, China)⁽¹⁾.

PCR

Reacción en cadena de la polimerasa. Técnica de laboratorio que permite identificar si la persona tiene infección por COVID-19.

Incidencia

Casos recién diagnosticados de una enfermedad que se presentan o se registran en una comunidad determinada a lo largo de un periodo de tiempo específico.

Tasa de incidencia

Representa la velocidad de aparición de casos nuevos en la población en riesgo⁽¹⁰⁾. Se calcula dividiendo los casos nuevos de una enfermedad por la población en riesgo (“población expuesta”), teniendo en cuenta cuánto tiempo se ha seguido a esta población⁽¹¹⁾.

Incidencia acumulada

Es la proporción de personas que enferman en un periodo de tiempo concreto⁽¹⁰⁾. Se calcula dividiendo el número de casos aparecidos en un periodo entre el número de individuos libres de la enfermedad al inicio del periodo⁽¹²⁾.

Prevalencia

Proporción de la población que padece la enfermedad a estudio en un momento dado⁽¹²⁾. Es una foto estática que refleja la magnitud de un problema en un instante concreto⁽¹⁰⁾.



Mortalidad

Magnitud con la que se presenta la muerte por la causa de interés en **una población** en un determinado momento. Existen distintas medidas de mortalidad, como la mortalidad general (volumen de muertes ocurridas por todas las causas de enfermedad, en todos los grupos de edad y para ambos sexos) o la mortalidad específica (mortalidad de un grupo específico de la población). Cuando la población (el denominador) se compone por los afectados por la enfermedad que produce la muerte se llama letalidad (ver abajo)⁽¹²⁾.

Letalidad (%)

Proporción de casos de una enfermedad que resultan mortales con respecto al **total de casos** en un periodo de tiempo. Muestra la gravedad de una enfermedad desde el punto de vista poblacional (su capacidad para producir la muerte)⁽¹²⁾.

Cuarentena

Separación física y/o restricción de movimientos de una **población sana** expuesta a una enfermedad infecciosa⁽¹³⁾.

Aislamiento

En sentido estricto, no es lo mismo que la cuarentena. Se reserva “aislamiento” para la separación física de una **persona enferma** de otras personas sanas. Este aislamiento puede realizarse en un centro hospitalario o en el domicilio⁽¹³⁾.

Contaminación

Presencia de un microorganismo en un objeto o en un cuerpo⁽¹⁾.

Infección

La entrada y multiplicación de un microorganismo en el cuerpo humano⁽¹⁾.

Patogenicidad

El poder de un microorganismo, tras infectar a un ser vivo, para generar una enfermedad⁽¹⁾.

Virulencia

Es el grado de patogenicidad de un microorganismo. Una forma común de estudiar la virulencia es el índice de letalidad⁽¹⁾.



Periodo de incubación

Intervalo de tiempo entre la infección y la aparición del primer síntoma de una enfermedad⁽¹⁾.

Periodo de latencia

Intervalo de tiempo entre la infección y la posibilidad de diseminar el microorganismo a un segundo individuo⁽¹⁾.

Inmunidad de rebaño

La resistencia de un grupo a la invasión y diseminación de un microorganismo, basada en una alta proporción de individuos inmunes en una población. En enfermedades como el sarampión, disminuye la probabilidad de que enfermen individuos no vacunados cuando estos conviven en un colectivo con una proporción alta de vacunados. En la COVID-19, se denominó así a la estrategia inicial de algunos países de permitir el contagio masivo de su ciudadanía, con el consecuente coste en vidas⁽¹⁾.

Fómite

Objeto que, contaminado por un determinado microorganismo, puede infectar a una persona⁽¹⁾.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porta MA. Dictionary of Epidemiology. 6.^a ed. New York: Oxford University Press; 2014.
2. Organización Mundial de la Salud. Epidemiología. Disponible en: <https://www.who.int/topics/epidemiology/es/> [Consultado el 24/03/2020].
3. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections — More Than Just the Common Cold. JAMA. 2020;323(8):707-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
5. Rubio Cebrián S, Repullo Labrador JR, Rubio González B. Diccionario de gestión y administración sanitaria. Madrid: Instituto de Salud Carlos III - Escuela Nacional de Sanidad; 2018. Disponible en: <http://www.fgcasal.org/aeets/ficheros/Diccionario-de-gestion-y-administracion-sanitaria-ISCIII.pdf> [Consultado 22/03/2020].
6. https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/es/ [Consultado 26/03/2020].
7. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: Enfermedades infecciosas. Disponible en: https://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/ [Consultado el 24/03/2020].
8. Decisión nº 1082/2013/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de octubre de 2013, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por la que se deroga la Decisión nº 2119/98/CE (<https://boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2013-82307>).
9. Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Procedimiento de actuación frente a casos de nuevo coronavirus. Actualización 12/11/2020. [Consultado el 19/11/2020]. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf [Consultado el 19/11/2020].
10. Royo Bordonada MA, Damian Moreno J (coords.). Método epidemiológico. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III; 2009. https://www.isciii.es/QuienesSomos/CentrosPropios/ENS/Documents/2009-0843_Manual_epidemiologico_ultimo_23-01-10.pdf
11. Organización Panamericana de la Salud, OMS. Indicadores de salud: aspectos conceptuales y operativos. 2020. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-2&Itemid=0&limitstart=2&lang=es [Consultado 22/03/2020].
12. Moreno Altamirano A, López Moreno S, Corcho Berdugo MC. Principales medidas en epidemiología. Salud Pública de México. 2000;42(4):337-348.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Factsheet: Quarantine and Isolation. Severe Acute Respiratory Syndrome. 2014.



Parte II. Origen, evolución y diagnóstico del SARS-CoV-2

7. ORIGEN DEL SARS-CoV-2

Francisco Díez

8 de abril de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza

El descubrimiento del nuevo coronavirus tiene su origen en un mercado de mariscos situado en la ciudad china de Wuhan. El primer caso notificado fue el de un trabajador del citado mercado, que ingresó en un hospital el 26 de diciembre de 2019 con neumonía grave e insuficiencia respiratoria. Tras diversos análisis se encontró en esta persona el séptimo coronavirus capaz de infectar a humanos, al que se denominó SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 guarda similitudes con los otros coronavirus conocidos, pero no es exactamente igual. Su hallazgo se suma a cuatro coronavirus endémicos, conocidos hace tiempo y causantes del 20% de los resfriados comunes, y a dos coronavirus epidémicos aparecidos este siglo: el relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV), descubierto en 2003, y el relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), aparecido en 2012. El nuevo coronavirus tiene muchas similitudes con todos ellos, especialmente con el SARS-CoV de 2003, pero también algunas diferencias significativas; de hecho, a los que más se parece es a otros dos coronavirus de origen animal.

Todavía no se conoce de dónde proviene el SARS-CoV-2, aunque diversas investigaciones descartan casi por completo la posibilidad de que surgiera en un laboratorio debido a la acción humana. Análisis genéticos realizados hasta el momento, tomando como base los otros coronavirus conocidos, sugieren que el murciélago o el pangolín pudieron ser los animales que lo transmitieron a humanos. Este proceso de transmisión del animal al hombre se denomina “transferencia zoonótica”.

Al respecto, hay dos teorías sobre este origen. La primera señala que el virus reunió sus actuales características genéticas por selección natural en el animal que transmitió el virus a los humanos. En este caso, el virus se habría convertido en patógeno para el ser humano antes de propagarse entre las personas. La segunda sugiere que esta selección natural que confiere al virus sus señas de identidad se dio ya en humanos, después de producirse la transferencia zoonótica; según esta última teoría, un ancestro del SARS-CoV-2 habría pasado de animales personas antes de mutar y convertirse en el virus que ahora conocemos. Ninguna de las dos teorías ha podido confirmarse hasta el momento. Lo que sí se sabe es que, si el virus llegó a los humanos en su forma de patógeno actual desde una fuente animal (como postula la primera de las dos teorías), la posibilidad de que se produzcan más brotes en el futuro aumentaría porque la cepa que causa la enfermedad podría seguir circulando entre los animales.

El descubrimiento del nuevo coronavirus tiene su origen en un mercado de mariscos situado en la ciudad china de Wuhan. El primer caso notificado fue el de un trabajador del citado mercado, que ingresó en un hospital el 26 de diciembre de 2019 con neumonía grave e insuficiencia respiratoria. Tras diversos análisis se



encontró en esta persona el séptimo coronavirus capaz de infectar a humanos, al que se denominó SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 guarda similitudes con los otros coronavirus conocidos, pero no es exactamente igual. Su hallazgo se suma a cuatro coronavirus endémicos, conocidos hace tiempo y causantes del 20% de los resfriados comunes, y a dos coronavirus epidémicos aparecidos este siglo: el relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV), descubierto en 2003, y el relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), aparecido en 2012. El nuevo coronavirus tiene muchas similitudes con todos ellos, especialmente con el SARS-CoV de 2003, pero también algunas diferencias significativas; de hecho, a los que más se parece es a otros dos coronavirus de origen animal.

Todavía no se conoce de dónde proviene el SARS-CoV-2, aunque diversas investigaciones descartan la posibilidad de que surgiera en un laboratorio debido a la acción del hombre. Análisis genéticos realizados hasta el momento, tomando como base los otros coronavirus conocidos, sugieren que el murciélago o el pangolín pudieron ser los animales que lo transmitieron a humanos. Este proceso de transmisión del animal al hombre se denomina “transferencia zoonótica”.

Al respecto, hay dos teorías sobre este origen. La primera señala que el virus reunió sus actuales características genéticas por selección natural en el animal que transmitió el virus a los humanos. La segunda sugiere que esta selección natural que confiere al virus sus señas de identidad se dio ya en humanos, después de producirse la transferencia zoonótica; según esta última teoría, un ancestro del SARS-CoV-2 habría pasado de animales al hombre antes de mutar y convertirse en el virus que ahora conocemos. Ninguna de las dos teorías ha podido confirmarse hasta el momento.

Coronavirus: una familia peligrosa

Los coronavirus representan una gran familia de virus formada por 39 especies diferentes que infectan diversas especies de mamíferos y aves. En realidad, son unos viejos conocidos de la humanidad, ya que, de hecho, ya en los años sesenta del siglo XX se identificó el primer coronavirus capaz de infectar a humanos. Se estima que hasta 1 de cada 5 resfriados son causados por 4 especies diferentes de coronavirus. En concreto, dos especies de alfacoronavirus denominados HCoV-229E y HCoV-NL63 y dos especies de betacoronavirus denominados HCoV-HKU1 y betaCoV1. En la actualidad se consideran endémicos en todo el mundo. Sin embargo, se han detectado otros dos betacoronavirus capaces de causar epidemias, denominados SARS-CoV y MERS-CoV. En los años 2002 y 2003, tuvo lugar una epidemia, que afectó al menos a 8.000 individuos, causada por un coronavirus denominado SARS-CoV, relacionado con un síndrome respiratorio severo agudo. El origen de este virus lo encontramos en las civetas; es decir, en algún momento un antepasado del virus SARS-CoV que infectaba civetas fue capaz de infectar humanos en lo que se conoce como un *salto interespecie* o *zoonosis*. A su vez, un ancestro del virus que circulaba en civetas se transmitía previamente entre murciélagos. En el año 2012, otro coronavirus denominado MERS-CoV relacionado con un síndrome respiratorio de Oriente Medio



causó una epidemia que afectó a por lo menos 2.000 individuos con una alta tasa de letalidad. En este caso, se piensa que la epidemia fue causada por varios episodios de zoonosis procedente de virus que circulaban en dromedarios, adquiriendo la capacidad de infectar humanos y transmitiéndose entre humanos de forma limitada.

El origen de estos coronavirus que afectan a humanos se puede estudiar gracias a su información genética, una especie de *DNI* que tienen todos los virus. Analizando la similitud de su información genética con la de otros virus, podemos llegar a trazar su origen. En el caso del brote detectado en la ciudad china de Wuhan a finales del año 2019, los científicos pudieron detectar un *DNI* de 29.903 letras. Comparando este *DNI* con una base de datos, determinaron que este nuevo virus era muy parecido al virus SARS-CoV causante de la pandemia ocurrida en 2002-2003. Este nuevo virus, el séptimo coronavirus detectado con capacidad de infectar a humanos, se denominó *SARS-CoV-2* y la enfermedad que causa, *COVID-19*.

Los científicos vieron que, aunque era parecido al SARS-CoV, el nuevo coronavirus presentaba ciertas posiciones características que lo diferenciaban claramente del virus causante de la pandemia del 2002. Dentro de esas casi 30.000 letras que conforman el *DNI* del virus, hay una región muy concreta en el gen de la espícula que conforma un código necesario para que el virus pueda entrar en las células humanas y multiplicarse. Así, pudo observarse que a lo que más se parecía el nuevo SARS-CoV-2 era a otros dos coronavirus no humanos, especialmente a uno detectado en murciélagos, que carece del código de entrada para infectar células humanas, y a otro detectado en pangolines, cuya similitud es menor, pero que sí posee dicho código de entrada. De momento, hasta que no se amplíe la información contenida en las bases de datos de *DNI* virales con información genética de más virus aislados en animales, no podremos trazar exactamente el origen del nuevo coronavirus SARS-CoV-2, pero lo que sí podemos descartar es que se trate de un virus generado artificialmente en un laboratorio.

Origen del SARS-CoV-2

Un trabajador de un mercado de marisco de la ciudad china de Wuhan comenzó a encontrarse enfermo y fue ingresado en el hospital de su ciudad el 26 de diciembre de 2019 con neumonía severa e insuficiencia respiratoria aguda. Se descartó la presencia de todos los patógenos respiratorios habituales y comenzó la búsqueda del agente etiológico en lavados broncoalveolares del paciente. Mediante secuenciación masiva, se determinó la presencia de un virus perteneciente al género betacoronavirus (subgénero sarbecovirus), que pasaría a ser el séptimo coronavirus con capacidad de infectar a los humanos y que pasó a denominarse SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19⁽¹⁾. Este caso permitió identificar y caracterizar el agente etiológico; sin embargo, se han registrado casos anteriores a este, pero confirmados posteriormente. Así, el primer caso de infección por SARS-CoV-2 reportado hasta el momento es del 1 de diciembre del 2019 en el hospital de Wuhan⁽²⁾.

Actualmente existen 39 especies de coronavirus clasificadas en 27 subgéneros, cinco géneros y dos subfamilias que pertenecen a la familia *Coronaviridae*, suborden



Cornidovirinae, orden *Nidovirales*. Como todos los virus ARN, pertenece a un taxón superior con rango de reino denominado *Riboviria*. El virus descrito en este paciente de Wuhan pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, formada, a su vez, por cuatro géneros: *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, *deltacoronavirus*. A su vez, los betacoronavirus están formados por 5 subgéneros denominados *embecovirus*, *hibecovirus*, *merbecovirus*, *nobecovirus* y *sarbecovirus*. Dentro del subgénero merbecovirus se incluye la especie coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), y dentro del subgénero sarbecovirus se incluye una única especie denominada coronavirus relacionado con síndrome respiratorio severo agudo (SARS). Existen otras 4 especies de coronavirus humanos, otros dos betacoronavirus incluidos en el subgénero embecovirus (HCoV-HKU1 y BetaCoV1) y otros dos coronavirus que se incluyen en el género alfacoronavirus (HCoV-229E y -NL63)⁽³⁾.

Los alfacoronavirus HCoV-229E y -NL63 y los betacoronavirus HCoV-HKU1 y BetaCoV1 se consideran patógenos humanos endémicos responsables de hasta el 20% de todos los resfriados comunes que aparecen en todo el mundo^(4,5). La mayoría de las infecciones con estos virus causan enfermedades del tracto respiratorio leves. Sin embargo, todos los coronavirus que infectan humanos pueden inducir enfermedades graves y causar la muerte, especialmente en individuos inmunosuprimidos y en niños^(6,7). Todos ellos son detectados también en muestras de heces; sin embargo, no parecen ser una causa importante de gastroenteritis⁽⁸⁾.

Además de estas 4 especies de HCoV endémicos, otros dos coronavirus epidémicos han emergido en los últimos 20 años: el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV), descubierto en el año 2003⁽⁹⁾, y el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), aparecido en 2012⁽¹⁰⁾. En el caso del SARS-CoV, acabó afectando a más de 8000 individuos con una tasa de letalidad en torno al 10%⁽⁹⁾ y se piensa que fue adquirido por los humanos a través de las civetas, que a su vez lo adquirieron de murciélagos⁽⁹⁾. En el caso del MERS-CoV, han sido reportados más de 2.000 casos, con una tasa de letalidad en personas hospitalizadas de en torno al 30%⁽¹¹⁾. Se considera una infección zoonótica procedente de dromedarios.

Los análisis filogenéticos realizados con diferentes fragmentos del genoma del virus detectado en el paciente de Wuhan confirmaron su pertenencia al género sarbecovirus y a la especie coronavirus relacionado con síndrome respiratorio severo agudo⁽¹⁾. Este hecho fue posteriormente confirmado para otros 5 trabajadores del mismo mercado que ingresaron en el hospital con neumonía severa⁽¹²⁾. Aunque su pertenencia al género sarbecovirus quedó confirmada en estos estudios, su posición topológica dentro del grupo dependía del gen utilizado para hacer el análisis filogenético.

Este hecho hizo sospechar a los autores del estudio de la existencia de un fenómeno de recombinación con otros aislados de sarbecovirus detectados en murciélagos⁽¹⁾. En concreto, se observó que la parte que codifica el dominio de unión al receptor dentro del gen S de la espícula del virus era similar a la encontrada en otros virus capaces de utilizar ese mismo receptor, incluyendo el aislado SARS-CoV responsable de la pandemia ocurrida en los años 2002-2003. El resto del gen S era similar a los encontrados en otros aislados de murciélagos que, *a priori*, carecen de la capacidad de unión a ACE2.



Las principales características genéticas encontradas en el genoma del SARS-CoV-2 son las mutaciones encontradas en el dominio de unión al receptor y la inserción de 12 nucleótidos justo en la zona que separa la región codificante de ambas subunidades de la proteína S del virus⁽¹³⁾. En lo que respecta al dominio de unión al receptor, parece que, de las 6 posiciones clave para la unión al receptor ACE2 encontradas en el virus SARS-CoV, solo una está conservada en SARS-CoV-2⁽¹⁴⁾. Sin embargo, varios estudios confirman la capacidad del dominio de unión al receptor de SARS-CoV-2 de unirse con alta afinidad al receptor ACE2 de humanos y otras especies con alta homología^(12,14).

Con respecto a la inserción de 12 nucleótidos en el gen S, parece que da lugar a la aparición de un sitio de corte por proteasas tipo furina que no se había observado previamente en otros aislados del género sarbecovirus, creando 3 nuevos sitios de O-glicosilación que conforman un dominio tipo mucina que actuaría como un escudo para epítomos o residuos clave de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. Estos resultados descartan el posible origen del virus por manipulación en laboratorios de investigación, como el ocurrido en 2003 en Singapur en relación con SARS-CoV⁽¹⁵⁾. Los autores llegaron a esta conclusión debido a las diferencias genéticas encontradas con los virus recombinantes con los que se suele trabajar en investigación y a la presencia de estas características genéticas en otros coronavirus encontrados en la naturaleza⁽¹³⁾.

En cuanto al posible origen del virus SARS-CoV-2, existen dos teorías plausibles. La primera de ellas defiende que antes de producirse la transferencia zoonótica tuvo lugar una selección natural en el hospedador animal. El hecho de que los primeros casos de COVID-19 tuvieran lugar en el mercado de Wuhan hace posible que la fuente animal estuviera presente en el propio mercado. El virus que hasta la fecha presenta mayor similitud con el SARS-CoV-2 es el virus RaTG13 (identidad en torno al 96%) aislado en murciélagos, aunque muestra diferencias en el dominio de unión al receptor, sugiriendo que no podría unirse eficientemente a ACE2⁽¹³⁾.

Posteriormente, se describió la alta similitud del SARS-CoV-2 con coronavirus aislados en pangolines (*Manis javanica*). Aunque su similitud global es menor que la encontrada en el aislado RaTG13, la región del dominio de unión al receptor presenta alta similitud con SARS-CoV-2, incluyendo los 6 residuos especialmente implicados en la unión a ACE2⁽¹⁶⁾. Sin embargo, ninguno de los betacoronavirus aislados en murciélagos o pangolines presentan la inserción de 12 nucleótidos del gen S.

La otra teoría sobre el origen del nuevo coronavirus defiende que la selección natural tuvo lugar en humanos una vez producida la transferencia zoonótica. Es decir, un ancestro del SARS-CoV-2 saltó a humanos, donde adquirió las características genéticas ya descritas, permaneciendo indetectable y adaptándose mediante la transmisión entre humanos hasta que produjo un número de casos lo suficientemente grande como para ser detectado por los sistemas de vigilancia epidemiológica. El hecho de que los coronavirus de pangolines ya tuvieran un sitio de unión al receptor adaptado indicaría que el virus que saltó a humanos también presentaba esta característica. Esto podría significar que fue la inserción de 12 nucleótidos, observada en todos los SARS-CoV-2 secuenciados hasta la fecha, la característica genética que se adquirió durante la transmisión humano-humano.

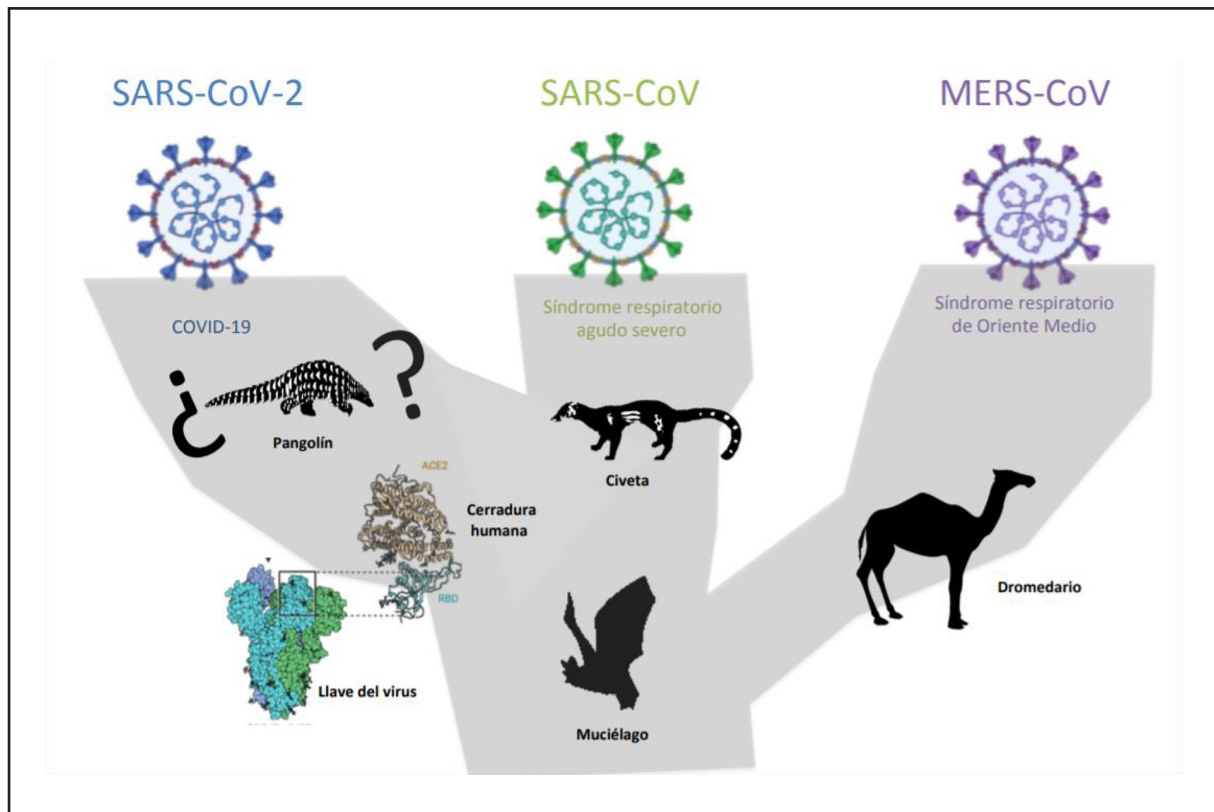


Esta teoría podría explicarse por la existencia de varios eventos zoonóticos previos a la expansión pandémica que produjeron cortas cadenas de transmisión, tal y como ocurrió con el MERS-CoV. Por el momento, con los datos actuales es imposible definir cuál de las dos teorías expuestas es la correcta. Para conseguirlo se hace necesario obtener más datos científicos, incluyendo secuencias virales de animales que puedan revelar el origen del virus y estudios serológicos que determinen la exposición previa en humanos al SARS-CoV-2⁽¹³⁾.

INFOGRAFÍAS

Débora Álvarez

Coronavirus y origen del SARS-CoV



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798):265-9.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. 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. *Nature Microbiology*. 2020;5:536-44.
4. Annan A, Ebach F, Corman VM, Krumkamp R, Adu-Sarkodie Y, Eis-Hübinger AM, Kruppa T, Simon A, May J, Evans J, Panning M, Drosten C, Drexler JF. Similar virus spectra and seasonality in paediatric patients with acute respiratory disease, Ghana and Germany. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(4):340-6.
5. Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. *J Infect Dis*. 2013;208(10):1634-42.
6. Konca C, Korukluoglu G, Tekin M, Almis H, Bucak IH, Uygun H, Altas AB, Bayrakdar F. The First Infant Death Associated With Human Coronavirus NL63 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:231-3.
7. Mayer K, Nellessen C, Hahn-Ast C, Schumacher M, Pietzonka S, Eis-Hübinger AM, Drosten C, Brossart P, Wolf D. Fatal outcome of human coronavirus NL63 infection despite successful viral elimination by IFN-alpha in a patient with newly diagnosed ALL. *Eur J Haematol*. 2016;97(2):208-10.
8. Esper F, Ou Z, Huang YT. Human coronaviruses are uncommon in patients with gastrointestinal illness. *J Clin Virol*. 2010;48(2):131-3.
9. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-76.
10. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814-20.
11. WHO. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)-disease outbreak news. 21 September 2017. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/21-september-2017-mers-uae/en/>
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
13. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
14. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
15. Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, Se-Thoe SY, Oon L, Bai X, Stanton LW, Ruan Y, Miller LD, Vega VB, James L, Ooi PL, Kai CS, Olsen SJ, Ang B, Leo YS. Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1740-5.
16. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, Tong YG, Shi YX, Ni XB, Liao YS, Li WJ, Jiang BG, Wei W, Yuan TT, Zheng K, Cui XM, Li J, Pei GQ, Qiang X, Cheung WY, Li LF, Sun FF, Qin S, Huang JC, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y, Cao WC. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-285. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.



8. EVOLUCIÓN DEL CORONAVIRUS SARS-CoV-2

Francisco Díez Fuertes

2 de julio de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza

El genoma de un organismo es el conjunto de toda su información genética, el “libro” que define sus principales características biológicas. El primer genoma del coronavirus SARS-CoV-2 se obtuvo el pasado mes de enero y fue el primer paso para comprender mejor cómo se comporta y actúa el virus. Desde entonces se han secuenciado más de 40.000 genomas del SARS-CoV-2 en todo el mundo, una información que está permitiendo rastrear cómo se propaga el virus gracias a estudios de genética y epidemiología molecular.

Todos los virus van generando copias de su genoma mientras infectan a otros organismos. En este proceso se van produciendo pequeños cambios, mutaciones genéticas en el genoma cuyo análisis permite trazar cómo se transmite el virus entre personas. Al investigar estas mutaciones en el SARS-CoV-2, los científicos han podido establecer lo que se conoce como “clusters” filogenéticos del coronavirus, diferentes tipos o “ramas” del virus que explican su origen, evolución y difusión.

De esta manera, ya hay bastante información sobre cómo se ha propagado el virus por todo el mundo, y sobre qué mutaciones y características tiene en diferentes localizaciones geográficas. Hasta el momento se han diferenciado varias “familias” del nuevo coronavirus, denominadas “clados filogenéticos”, caracterizadas por diferentes mutaciones. Todos los grandes clados del virus, que ayudan a explicar su origen y distribución, se han encontrado en prácticamente todos los países del mundo; todos los clados están en casi todos los países, con variaciones en la frecuencia de cada uno.

Una de las variantes del SARS-CoV-2 se ha convertido en la forma genética mayoritaria en muchos países del mundo, y en Europa en particular. El análisis de las mutaciones que va sufriendo el virus también está permitiendo investigar si, según pasa el tiempo, su capacidad de transmisión e infección se atenúa o se hace más fuerte. Por el momento hay escasas evidencias de que algunas de las variantes que se conocen del SARS-CoV-2 puedan ser más o menos agresivas o virulentas.

Las características genéticas y evolución del virus se siguen estudiando. El análisis de cómo se transmite, mediante una disciplina conocida como epidemiología genómica, es fundamental para conocer la diversidad del virus en un territorio concreto, evaluar su propagación y facilitar la toma de decisiones y medidas de contención para evitar su expansión.

El coronavirus SARS-CoV-2, descubierto en enero de 2020 tras aislarse de muestras de pacientes afectados por una nueva enfermedad ahora conocida como COVID-19, evoluciona y sufre cambios genéticos, como todos los virus. Conocer estos cambios, que explican su comportamiento, es fundamental para mejorar el manejo del virus y el abordaje de la enfermedad. Desde el hallazgo del SARS-CoV-2 hasta ahora,



la [secuenciación de su genoma](#) y el conocimiento de las diferentes variantes que circulan por el mundo está permitiendo conocer más sobre su origen, influencia y distribución.

Primeros casos de la infección por SARS-CoV-2 en China

Un trabajador de un mercado de marisco de la ciudad china de Wuhan comenzó a encontrarse enfermo y fue ingresado en el hospital de su ciudad el 26 de diciembre del 2019 con neumonía severa e insuficiencia respiratoria aguda⁽¹⁾. Tras descartar la presencia de todos los patógenos respiratorios habituales, se tomó una muestra del paciente para secuenciar el posible agente etiológico. Apenas tres semanas después, se consiguió obtener el genoma del que pasaría a ser el séptimo representante de la familia coronavirus con capacidad de infectar a los humanos.

Este virus acabó denominándose SARS-CoV-2. La secuenciación de los 29.899 nucleótidos de su genoma supuso una referencia sobre la que los investigadores pudieran empezar a trabajar⁽²⁾. Así comenzó una carrera contrarreloj en la que hasta el momento se han conseguido secuenciar más de 56.000 genomas completos de todo el mundo. Más de la mitad de las secuencias (36.404) pertenecen a virus aislados de personas infectadas en Europa y 1.674 en España⁽³⁾.

El hecho de tener la información genómica de estos virus, junto con información epidemiológica básica como el dónde y cuándo se ha obtenido la muestra, permite a los investigadores rastrear cómo se propaga el virus por el mundo gracias a la epidemiología molecular/genómica. Esto es posible por una característica de los virus relacionada con su necesidad de utilizar la maquinaria celular del organismo al que infectan para poder multiplicarse y sobrevivir.

Sin embargo, esas copias que se van generando no siempre son copias perfectas, sino que a veces se comenten errores, y poco a poco se van modificando alguno de los 29.899 nucleótidos que conforman su genoma. Estos pequeños errores o mutaciones que se van produciendo en el genoma son las que permiten trazar cómo se transmite el virus entre personas.

En el caso de los primeros casos de China, los genomas de los virus obtenidos de otros trabajadores del mercado que también habían enfermado fueron secuenciados. Estos genomas resultaron ser copias exactas del genoma encontrado en el primer paciente, salvo por un pequeño número de nucleótidos, entre 1 y 5. Esta similitud entre las secuencias permite definir que esos virus proceden de un mismo ancestro y forman lo que se conoce como un *cluster* filogenético.

Una vez que se han secuenciado un número suficiente de genomas, se puede estimar cuánto es capaz de mutar el virus, es decir, cuántas mutaciones acumula el virus en un tiempo determinado (tasa de evolución). En concreto, se ha estimado que las más de 100 primeras secuencias disponibles a principios de febrero del 2020 ya eran suficientes para calcular de manera fiable dicha tasa de evolución, ya que esta no se veía alterada al añadir nuevas secuencias al análisis⁽⁴⁾.



Se pudo estimar que SARS-CoV-2 acumulaba mutaciones a un ritmo de entre 1,19 y $1,31 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año, parecido al de los otros coronavirus epidémicos, ya que en el caso de SARS-CoV se estima una tasa de entre 0,80 y $2,38 \times 10^{-3}$ y para MERS-CoV de entre 0,88 y $1,37 \times 10^{-3(5-7)}$. Conocer este ritmo de evolución, que supondría aproximadamente la acumulación de una mutación cada 10 días, permite estimar la localización geográfica y temporal para el ancestro de un *cluster* filogenético concreto. Así, analizando los primeros genomas secuenciados, se ha podido determinar que el origen de la epidemia tuvo lugar a finales de noviembre del año 2019^(4,7-10).

Primeros casos de la infección por SARS-CoV-2 en Europa y España

Con el paso del tiempo han ido apareciendo diferentes mutaciones a lo largo del genoma del virus, lo que da valiosas pistas para rastrear la propagación del SARS-CoV-2 por todo el mundo. Uno de los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 detectado en Europa tuvo lugar cerca de Múnich, Alemania. Fue el caso de una mujer que aterrizó el 22 de enero en el aeropuerto de Múnich y que había estado en contacto con sus padres residentes en Wuhan. Esta mujer era trabajadora de una empresa alemana en la que pocos días después enfermaron varios trabajadores. El genoma del virus detectado en uno de estos empleados era una copia casi idéntica de otros virus secuenciados en Shanghai y muy parecida al primer genoma secuenciado del mercado de Wuhan⁽¹¹⁾.

En concreto, el genoma del virus secuenciado en Alemania (BavPat1) presentaba las mutaciones C3037T, en los genes ORF1ab y A23403G, que provocaba el cambio de aminoácidos D614G en el gen de la espícula del virus, con respecto al genoma de referencia (Wuhan-Hu-1). Este cambio de aminoácidos ya había sido detectado en otros virus encontrados en Shanghai y acabaría siendo una de las mutaciones encontradas en la mayoría de los genomas de los virus secuenciados en Europa durante las siguientes semanas⁽¹¹⁾. La investigación epidemiológica de esta cadena de transmisión permitió detectar que uno de los 12 casos relacionados con este primer positivo de Europa se acabaría convirtiendo en el primer caso detectado en España, en un individuo que voló de Múnich a las islas Canarias el día 28 de enero del 2020⁽¹¹⁾.

Otro de los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 detectados en Europa tuvo su origen en una conferencia de una compañía de gas en Singapur del 20 al 22 de enero del 2020, a la que acudieron más de 100 personas de todo el mundo. El 9 de febrero, por lo menos 7 asistentes habían dado positivo a la infección por SARS-CoV-2 en Singapur, Malasia, Corea del Sur y Reino Unido. Uno de ellos está relacionado con un brote europeo de al menos otras 13 personas con diagnóstico positivo en COVID-19 y que tuvo su origen en una estación de esquí francesa, afectando a personas de Reino Unido, Francia y España⁽¹²⁾. En concreto, este caso está relacionado con el segundo positivo detectado en España en la isla de Mallorca⁽¹²⁾.

El Reino Unido es el país que mayor esfuerzo en secuenciación de genomas completos ha realizado a nivel mundial, con más de 20.000 secuencias⁽¹³⁾. Esta información, junto con los genomas de virus procedentes de infecciones en todo el mundo, ha permitido a los investigadores realizar una primera aproximación sobre



los eventos de importación y establecimiento de linajes del virus en todo el país. Han podido detectar al menos 1.356 introducciones independientes del virus en el Reino Unido desde otras regiones del mundo (aunque alertan de una posible infraestimación del número). En torno al 25% de esas introducciones parecen haberse extinguido, ya que no se han encontrado nuevas secuencias que pertenezcan a esos linajes durante un periodo de 4 semanas⁽¹³⁾. El 80% de las importaciones desde otros países se produjeron principalmente durante el mes de marzo del 2020, alcanzando su pico a mediados del mismo mes.

Calculando el tiempo de los ancestros comunes más recientes de todos esos linajes determinaron como mediana el 25 de marzo de 2020 (rango intercuartil 17 marzo-1 abril, 2020)⁽¹³⁾. Además, han determinado que una cada tres importaciones en el Reino Unido proceden de viajeros procedentes de España desde el 16 de febrero, pero principalmente durante la primera quincena de marzo, fecha a partir de la cual comenzaron a descender las importaciones desde España hasta llegar a desaparecer la primera semana de abril del 2020⁽¹³⁾. Las 50 cadenas de transmisión más antiguas detectadas en este trabajo y 49 de las 50 cadenas con mayor número de secuencias están relacionadas con variantes G614, es decir, esta variante llegó antes y con mayor intensidad a Reino Unido, lo que podría sugerir un efecto fundador en un país donde dicha variante es claramente mayoritaria.

Otro ejemplo es el caso específico de Escocia, donde se ha conseguido secuenciar el genoma del 20% ($n = 452$) de todos los individuos con diagnóstico de COVID-19 disponibles a día 1 abril en toda el país ($n = 2.310$)⁽¹⁴⁾. Esta información ha permitido obtener una buena fotografía sobre la epidemia y las importaciones y dispersión del virus en Escocia. De este modo, se han detectado 113 introducciones independientes. El 51% de los *clusters* identificados se asociaron a introducciones no detectadas y relacionadas con virus que circulaban ya en otros países europeos como España, Italia y Austria. Los autores defienden que introducciones no documentadas ocurrieron antes de los primeros casos detectados⁽¹⁴⁾.

Epidemiología genómica del SARS-CoV-2: diferentes nomenclaturas

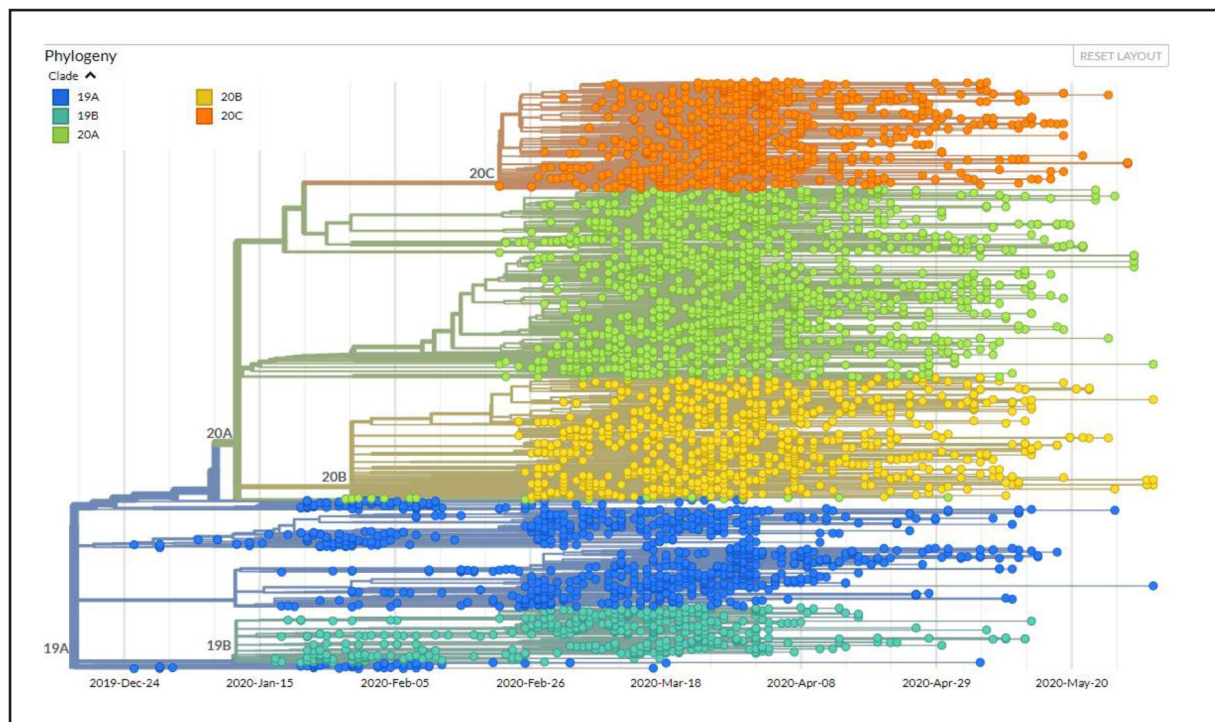
Gracias a un esfuerzo sin precedentes se han conseguido secuenciar más de 40.000 genomas completos del SARS-CoV-2 en países de todo el mundo. Esto ha permitido que plataformas como [Nextstrain](#) hayan podido mostrar prácticamente a tiempo real la epidemiología genómica del virus y cómo ha ido transmitiéndose a lo largo del tiempo por los diferentes países afectados (**Figura 1**)⁽¹⁵⁾.

Actualmente, *Nextstrain* define 5 grandes clados filogenéticos para clasificar los genomas que se van secuenciando y que se nombran en función del año estimado en el que emergieron (19 o 20) seguido de una letra:

- 19A: que se considera el clado raíz del que surgen todos los demás y que alcanzó una frecuencia global del 47-65% en enero del 2020.
- 19B: caracterizado por las mutaciones C8782T y T28144C y que también alcanzó una alta prevalencia en Asia en enero del 2020 (28-33%).



Figura 1 Principales clados filogenéticos definidos por Nextstrain



- 20A: caracterizado por las mutaciones C14408T y A23403G, alcanzando una frecuencia global del 41-46% en abril-mayo del 2020, principalmente por países de Norteamérica, Europa y Asia.
- 20B: con las mutaciones consecutivas G28881A, G28882A y G28883C, que alcanzó una prevalencia en torno al 20% en marzo-abril, principalmente por secuencias de Europa.
- 20C: caracterizado por C1059T y G25563T, alcanzando una frecuencia global en torno al 20% en abril, principalmente por secuencias de EE.UU.

Por su parte, la [base de datos de GISAID](#), en la que se depositan gran parte de los genomas que se van secuenciando a nivel global, clasifica dichos genomas de una manera diferente⁽¹⁶⁾. Los grandes clados definidos por GISAID son:

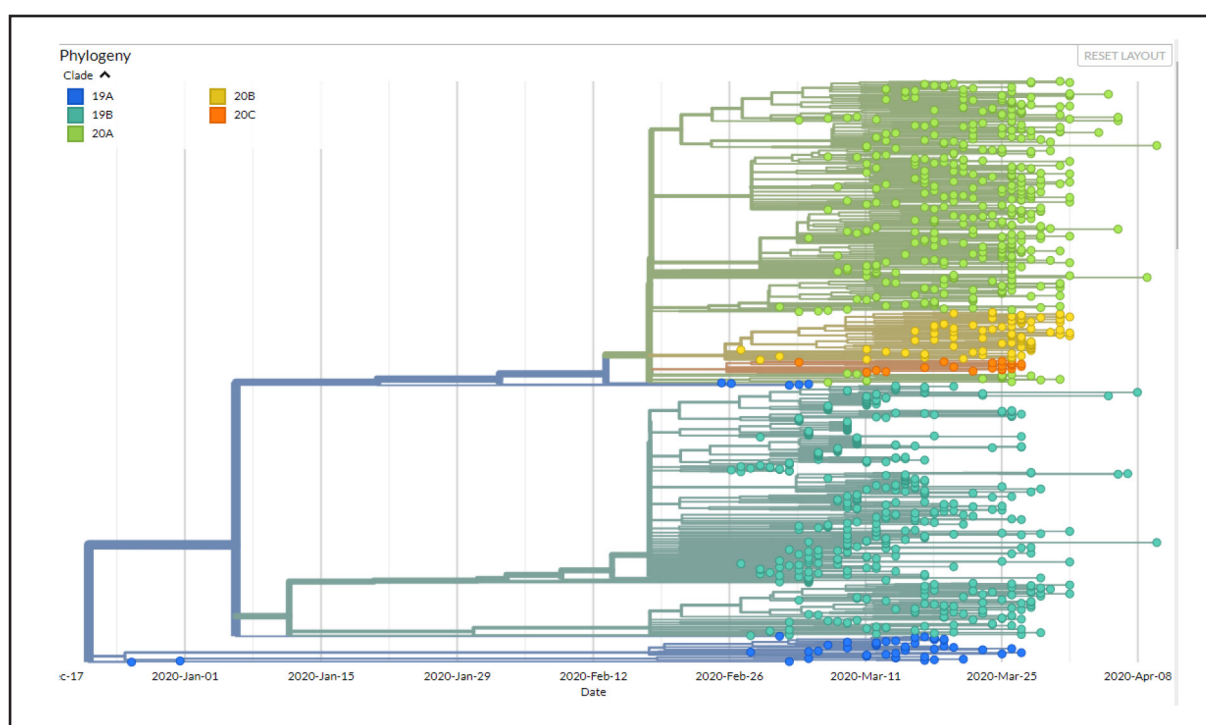
- Clado S: caracterizado por la presencia de la mutación L84S en la proteína NS8 del virus.
- Clado V: caracterizado por la presencia de la mutación G251V en la proteína NS3 del virus.
- Clado G: caracterizado por la presencia de la mutación D614G en la espícula del virus.
- Clado GH: que también tiene la mutación D614 en la espícula del virus, pero además tiene la mutación Q57H en la proteína NS3.
- Clado GR: que también tiene la mutación D614 en la espícula del virus, pero además tiene la mutación G204R en la proteína de la nucleocápside del virus.



Además, existe una tercera nomenclatura propuesta por un importante grupo de virólogos evolutivos basada en la definición de linajes jerarquizados A y B que propone un sistema dinámico para definir la aparición de nuevos brotes locales con importancia epidemiológica⁽¹⁷⁾. Aunque son sistemas diferentes, existen ciertas equivalencias (no perfectas) entre los diferentes clados definidos por los tres sistemas de nomenclatura. De este modo, el linaje A incluiría virus del clado S del sistema de GISAID y del clado 19B de *Nextstrain*. Por su parte, el linaje B incluiría todos los demás clados de ambos sistemas.

Existe una iniciativa pública española denominada *NextSpain* que facilita el análisis e interpretación de resultados sobre epidemiología y evolución del SARS-CoV-2 en España siguiendo los procedimientos de *Nextstrain*. En la **Figura 2** puede verse cómo se distribuyen los genomas españoles en los clados definidos por *Nextstrain*.

Figura 2 Principales clados filogenéticos de secuencias de España definidos por Nextstrain y alojados en NextSpain



Situación actual en Europa y España

La situación actual en Europa parece estar dominada por los clados caracterizados por la mutación D614G en la espícula del virus (clados G), de tal modo que alcanzan una frecuencia superior al 70% en países como Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Islandia, Italia, Luxemburgo, Portugal, Escocia, Suecia y Suiza. Países como Inglaterra (64%), Holanda (63%), Gales (61%) y España (52,9%) presentan las tasas más bajas del continente.

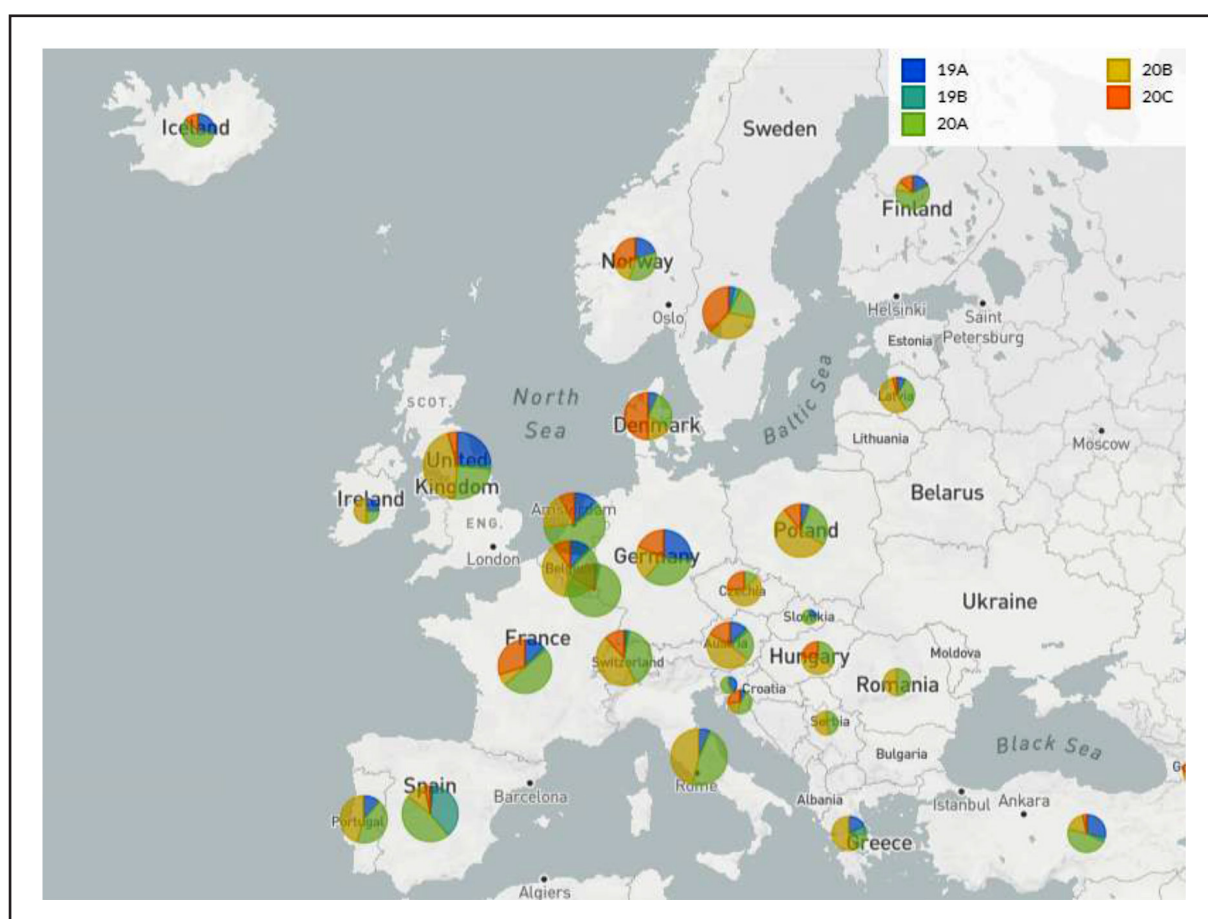
Sin embargo, la frecuencia de la mutación L84S en la proteína NS8 en la mayoría de países europeos es menor del 1% (Bélgica, Dinamarca, Inglaterra, Finlandia,



Francia, Italia, Noruega, Suecia, Suiza y Gales). En otros países, como Luxemburgo (2%), Portugal (3%), Islandia (3%), Alemania (3%), Escocia (4%) y Grecia (8%), esta frecuencia es algo mayor. España es el país europeo con mayor frecuencia de virus de este clado, alcanzando un valor del 40% y sumando 3 de cada 5 virus de este grupo secuenciados en toda Europa; parece ser que estas variantes llegaron antes y en mayor intensidad a España y han conseguido mantenerse en el tiempo (es lo que se conoce como un efecto fundador).

En el caso de España, los 15 genomas secuenciados más antiguos proceden de muestras de Madrid, Valencia, Segovia y Granada de finales de febrero del 2020 y de Guadalajara, Burgos, Álava, Vizcaya, La Rioja, Tenerife y Orense de la primera semana de marzo⁽¹⁶⁾. De estas 15 secuencias, 9 pertenecen al clado 19B, 3 al clado 20A y una a los *clusters* 19A, 20B y 20C⁽¹⁶⁾. El hecho de que el clado 19B se haya encontrado en al menos 9 provincias diferentes hace pensar que se haya podido producir un efecto fundador que explicaría la alta prevalencia de dicho clado en España, en contraposición a lo observado en otros países de nuestro entorno (**Figura 3**).

Figura 3 Frecuencia de los diferentes clados definidos por Nexstrain en Europa



Ejemplo: ¿cómo evoluciona el SARS-CoV-2 en un crucero?

Durante la pandemia de COVID-19, los cruceros se han convertido en modelos controlados para el estudio de la evolución del SARS-CoV-2, ya que debido a



las cuarentenas impuestas tras la detección de personas infectadas suponen una importante fuente de información sobre cómo se comporta el virus cuando entra en una población cerrada en la que no se producen flujos de entrada/salida de personas. El estudio de un brote en uno de estos cruceros en el que se secuenciaron 28 genomas completos ha revelado cómo el virus encontrado en 20 de esos 28 fue capaz de mutar hasta en 24 posiciones durante el periodo de cuarentena que duró 3 semanas. Las otras 8 secuencias fueron idénticas entre ellas y a la secuencia de referencia encontrada en el mercado de Wuhan de la que se supone que derivaron todas las demás⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, el caso del crucero *Diamond Princess*, que partió de Yokohama (Tokyo, Japón) el 20 de enero del 2020, es posiblemente el que mayor notoriedad ha adquirido debido a la gravedad del brote de SARS-CoV-2. En este crucero viajaban un total de 2.666 pasajeros y 1.045 miembros de la tripulación, que fueron obligados a permanecer en una cuarentena de 2 semanas hasta el 19 de febrero de 2020, tras detectarse que un pasajero de 80 años había dado positivo a COVID-19⁽¹⁹⁾.

A todas las personas a bordo ($n = 3.711$) se les realizó un test diagnóstico mediante RT-qPCR, y hasta el día 8 de marzo del 2020 un total de 697 casos fueron detectados (18,8%) y 7 personas acabaron falleciendo. Tras secuenciar el genoma completo de 73 muestras de estos individuos infectados por SARS-CoV-2 se determinó la presencia de la mutación G11083T en todas ellas, por lo que los autores del estudio sugieren un único ancestro común para las 73 secuencias y, por tanto, una única introducción como causante del brote.

Un total de 29 de esas secuencias (40%) resultaron ser idénticas, lo que podría indicar un evento “supercontagador” originado por el primer paciente detectado y antes de establecerse la cuarentena en el crucero. Otro 40% de esos genomas resultaron ser secuencias únicas que acumulaban entre 1 y 5 mutaciones con respecto a las secuencias de dicho *cluster*, lo que podría ser el resultado de pequeños eventos de diseminación ocurridos durante la cuarentena (ya que los autores pudieron trazar varios casos de contagios entre personas que compartían camarote)⁽¹⁹⁾. Por tanto, el caso del *Diamond Princess* supuso un importante experimento en el que se pudo comprobar cómo se puede transmitir el SARS-CoV-2 en una comunidad controlada.

¿Existe atenuación o incremento en la virulencia del SARS-CoV-2?

Uno de los genes más importantes del genoma del virus es el gen S, que codifica la espícula del virus. Esta proteína media la entrada del virus en la célula diana mediante la unión de la subunidad S1 al receptor ACE2 celular y la posterior fusión de las membranas viral y celular a través de la subunidad S2. La mutación D614G alcanzó una prevalencia global superior al 40% en abril del 2020, haciendo que saltaran las alarmas sobre el posible significado biológico de dicha mutación en la que un aminoácido polar con una cadena lateral cargada (ácido aspártico) es sustituido por un pequeño aminoácido sin cadena lateral como la glicina.

Según un estudio reciente, los virus que presentan la mutación D614G en el gen de la espícula empezaron a diseminarse en Europa a finales de enero-principios de



febrero de 2020, y en el momento que se introduce en un nuevo territorio es capaz de convertirse en la forma dominante⁽²⁰⁾. Los investigadores defienden que este hecho ha tenido lugar a nivel global y también en países como Inglaterra, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Japón, EE.UU. o Australia, e incluso a nivel de ciudades como Nueva York o Washington.

Estos autores lanzan diferentes hipótesis sobre las posibles ventajas de los virus G614 con respecto a las variantes D614 que circulaban originalmente en la ciudad de Wuhan⁽²⁰⁾. Las posibles ventajas estarían basadas en características estructurales y/o inmunológicas. Desde el punto de vista estructural, la mutación G614 podría actuar disminuyendo la interacción entre las subunidades S1 y S2, facilitando la liberación de S1⁽²⁰⁾.

En este sentido, otro estudio ha analizado cómo se comportan ambas variantes integradas en un retrovirus pseudotipado en cultivos celulares de células HEK293T⁽²¹⁾. Estos autores han observado una mayor infectividad en los pseudovirus con la variante G614 y una mayor incorporación de la proteína S en el pseudovirión en comparación con la variante D614. Aunque la unión al receptor y su neutralización por plasma de individuos convalecientes fue equivalente, los autores concluyen que la mutación G614 parece que aporta estabilidad a la proteína S del virus y podría ser la causa de una transmisión más eficiente⁽²¹⁾.

Desde el punto de vista inmunológico, el equivalente de la mutación G614 en SARS-CoV parece integrarse en el epítipo inmunodominante *LYQDVNC*, que es reconocido por anticuerpos aislados de pacientes recuperados tras la infección por SARS-CoV⁽²²⁾. Por tanto, esta mutación podría conferir resistencia frente a respuestas “protectoras” mediadas por anticuerpos dirigidos frente a D614, provocando mayor susceptibilidad frente a la reinfección por virus G614⁽²⁰⁾.

Un tercer mecanismo que podría estar implicado es un fenómeno denominado *amplificación de la infección dependiente de anticuerpos* (ADE), debido a que el epítipo donde se encuentra insertado es un epítipo ADE inmunodominante⁽²²⁾. Aunque este tipo de fenómenos ADE han sido previamente observados en la infección por SARS-CoV, de momento no existen evidencias de que juegue ningún papel en el caso de SARS-CoV-2⁽²³⁾.

En cuanto a la posible mayor virulencia de las variantes G614, tampoco parece haber demasiada evidencia científica hasta el momento. Existe un estudio reciente que ha relacionado la letalidad de la infección por SARS-CoV-2 con la prevalencia de la mutación G614 en diferentes países del mundo, entre ellos España⁽²⁴⁾. Estos autores encontraron que la letalidad estimada correlaciona con la proporción de virus G614 ($p < 0,02$), aunque en el caso de España los datos parecen ser un *outlier* en dicha correlación⁽²⁴⁾. Sin embargo, los sesgos que se han podido cometer tanto en el cálculo de la tasa de letalidad como de la prevalencia de la mutación G614 hacen que las conclusiones de este estudio sean poco robustas.

Por otra parte, en una cohorte de 453 individuos infectados por SARS-CoV-2 de Sheffield, Inglaterra, no se han observado diferencias en la severidad de la enfermedad causada por variantes G614 y D614, ya que las proporciones de pacientes infectados por ambas variantes fueron similares tanto en pacientes ambulatorios como en los que requirieron hospitalización o cuidados intensivos⁽²⁰⁾.



Conclusiones

En definitiva, la circulación de la variante G614 parece estar imponiéndose en muchos países del mundo en general y de Europa en particular. Las explicaciones de este hecho se centran principalmente en dos posibles hipótesis: ventaja selectiva de las variantes G614 frente a las D614 o un efecto fundador, donde la variante que llega antes y con mayor fuerza es la que acaba imponiéndose.

Unos pocos trabajos científicos, la mayoría publicados de momento sin revisión por pares, apuntan a una ventaja selectiva de los virus con la mutación G614; incluso se ha demostrado una mayor infectividad en ensayos de laboratorio. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que es necesario demostrar que estos resultados suponen realmente una ventaja en la transmisión del virus.

Por otro lado, el análisis de las más de 1.600 importaciones del virus en Reino Unido ha demostrado que la variante mayoritaria G614 llegó antes y en mayor intensidad que las variantes D614. En el caso de España, el análisis de las variantes más antiguas detectadas hasta el momento (última semana de febrero y primera de marzo), indicaría un alto porcentaje de secuencias del clado 19B formado por variantes D614, que pudieron generar brotes simultáneos en al menos 9 provincias españolas. Este hecho podría ir a favor de un posible efecto fundador, y explicaría además la alta prevalencia del clado 19B observada en España en comparación con los demás países europeos.

En cualquier modo, ya sea por una ventaja evolutiva o por un efecto fundador o incluso por una combinación de ambas, la monitorización de los *clusters* de transmisión mediante epidemiología genómica es fundamental para conocer la diversidad genética del virus presente en un territorio concreto; evaluar su dispersión; estudiar si las medidas de protección utilizadas han sido exitosas; ayudar en el estudio de posibles nuevos brotes, y facilitar la toma de decisiones a la hora de imponer medidas de contención, entre otras cuestiones.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798):265-9.
2. 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. *Nature Microbiology*. 2020;5:536-44.
3. Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data – from vision to reality. *EuroSurveillance*. 2017;22(13).
4. Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou-Sinanidou M, Rambaut A, Lemey P, Baele G. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.077735>
5. Zhao Z, Li H, Wu X, Zhong Y, Zhang K, Zhang YP, Boerwinkle E, Fu YX. Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications. *BMC Evol Biol*. 2004;4:21.
6. Cotten M, Watson SJ, Zumla AI, Makhdoom HQ, Palser AL, Ong SH, Al Rabeeah AA, Alhakeem RF, Assiri A, Al-Tawfiq JA, Albarrak A, Barry M, Shibl A, Alrabiah FA, Hajjar S, Balkhy HH, Flemban H, Rambaut A, Kellam P, Memish ZA. Spread, circulation, and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *mBio*. 2014;5(1).
7. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;82(6):602-11.
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020;26(4):450-2.
9. Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, Prosperi M, De Flora C, Junior Alcantara LC, Angeletti S, Ciccozzi M. The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. *Pathog Glob Health*. 2020;114(2):64-7. doi: 10.1080/20477724.2020.1725339.
10. Xu Y. Unveiling the Origin and Transmission of 2019-nCoV. *Trends in Microbiology*. 2020;28(4):239-40.
11. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, Böhm S, Woudenberg T, Ackermann N, Konrad R, Eberle U, Treis B, Dangel A, Bengs K, Fingerle V, Berger A, Hörmansdorfer S, Ippisch S, Wicklein B, Grahl A, Pörtner K, Müller N, Zeitmann N, Boender TS, Cai W, Reich A, An der Heiden M, Rexroth U, Hamouda O, Schneider J, Veith T, Mühlemann B, Wölfel R, Antwerpen M, Walter M, Protzer U, Liebl B, Haas W, Sing A, Drosten C, Zapf A. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20):30314-5.
12. Hodcroft EB. Preliminary case report on the SARS-CoV-2 cluster in the UK, France, and Spain. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:9-10.
13. Pybus O, Rambaut A, du Plessis L, Zarebski AE, Kraemer MUG, Raghwan J, Gutiérrez B, Hill V, McCrone J, Colquhoun R, Jackson B, O'Toole Á, Ashworth J; on behalf of the COG-UK consortium. Preliminary analysis of SARS-CoV-2 importation & establishment of UK transmission lineages. 2020. Disponible en: <https://virological.org/t/preliminary-analysis-of-sars-cov-2-importation-establishment-of-uk-transmission-lineages/507>
14. Da Silva Filipe A, Shepherd J, Williams T, Hughes J, Aranday-Cortes E, Asamaphan P, Balcazar C, Bruncker K, Carmichael S, Dewar R, Gallagher MD, Gunson R, Ho A, Jesudason N, Johnson N, McWilliam Leitch EC, Li K, MacLean A, Mair D, McDonald SE, McHugh M, Nichols J, Niebel M, Nomikou K, Orton RJ, O'Toole A, Palmarini M, Parr YA, Rambaut A, Rooke S, Shaaban S, Shah R, Singer JB, Smollett K, Starinskij I, Tong L, Sreenu VB, Wastnedge E, Robertson DL, Holden MTG, Templeton K, Thomson EC. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 spread in Scotland highlights the role of European travel in COVID-19 emergence. *medRxiv*. 2020.06.08.20124834; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20124834>.
15. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, Sagulenko P, Bedford T, Neher RA. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*. 2018;34(23):4121-3.
16. Elbe S, and Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Global Challenges* 2017;1:33-46.
17. Rambaut A, Holmes EC, Hill V, O'Toole A, McCrone JT, Ruis C, Plessis L, Pybus OG. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 to assist genomic epidemiology. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046086>.



18. Yeh TY, Contreras GP. Faster de novo mutation of SARS-CoV-2 in shipboard quarantine. [Preprint]. Bull World Health Organ. E-pub: 6 April 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.255752>.
19. Sekizuka T, Itokawa K, Kageyama T, Saito S, Takayama I, Asanuma H, Naganori N, Tanaka R, Hashino M, Takahashi T, Kamiya H, Yamagishi T, Kakimoto K, Suzuki M, Hasegawa H, Wakita T, Kuroda M. Haplotype networks of SARS-CoV-2 infections in the Diamond Princess cruise ship outbreak. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041970>.
20. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, Foley B, Giorgi EE, Bhattacharya T, Parker MD, Partridge DG, Evans CM, Freeman TM, de Silva TI, on behalf of the Sheffield COVID-19 Genomics Group, LaBranche CC, Montefiori DC. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. bioRxiv. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054>.
21. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Rangarajan ES, Izard T, Farzan M, Choe H. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. bioRxiv. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.12.148726>.
22. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, Zhu H, Liu J, Xu Y, Xie J, Morioka H, Sakaguchi N, Qin C, Liu G. Immunodominant SARS Coronavirus Eitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates. ACS Infect Dis. 2016;2(5):361-76. doi: [10.1021/acsinfecdis.6b00006](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006).
23. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, Dutry I, Callendret B, Escriou N, Altmeyer R, Nal B, Daëron M, Bruzzone R, Peiris JS. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. J Virol. 2011;85(20):10582-97. doi: [10.1128/JVI.00671-11](https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11).
24. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. Int J Clin Pract. 2020;74(8):e13525. doi: [10.1111/ijcp.13525](https://doi.org/10.1111/ijcp.13525).

Enlaces de interés

- ¿Qué es el genoma? En la revista *Métode*, Universidad de Valencia: <https://metode.es/revistas-metode/monograficos/que-es-el-genoma-2.html>
- ¿Qué es la secuenciación genética? En el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): <https://www.isciii.es/InformacionCiudadanos/DivulgacionCulturaCientifica/DivulgacionISCIII/Paginas/Divulgacion/InformeCoronavirusSecuenciacion.aspx>
- Informe sobre secuenciación genética. En la web CoNprueba, publicado por el Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): <https://www.conprueba.es/secuenciacion-genetica-que-es-y-para-que-sirve>
- La genética traza el mapa de la dispersión mundial del virus. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/La-genetica-traza-el-mapa-de-la-dispersion-mundial-del-virus>
- Los genetistas consideran improbable que el coronavirus circulara masivamente por España antes de febrero. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Los-genetistas-ven-improbable-que-el-coronavirus-circulara-masivamente-en-Espana-antes-de-febrero>
- Nace la primera herramienta para rastrear el genoma del coronavirus en España. En Next Ciencia (Voz Populi): <https://www.efesalud.com/coronavirus-genetica-wuhan/>
- Qué información proporciona la secuenciación del genoma del coronavirus SARS-CoV-2. En Genotipia: https://genotipia.com/genetica_medica_news/sars-cov/



9. SECUENCIACIÓN GENÉTICA: ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SIRVE?

Francisco Díez Fuertes

15 de abril de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza

La secuenciación genética es una tecnología que permite conocer y descifrar el código genético que tienen todos los seres vivos. Se trata de “leer” ese código, que contiene información imprescindible para su desarrollo y funcionamiento, como si de un libro de instrucciones genéticas se tratase. Estas señas de identidad, que definen las características y la “firma genética” de los organismos biológicos, vienen “inscritas” en moléculas llamadas ácidos nucleicos, formadas por nucleótidos.

En el caso de los virus hay un importante debate científico sobre si son realmente organismos vivos, ya que no son capaces de realizar algunas de las funciones biológicas primordiales. En todo caso, la secuenciación genómica del nuevo coronavirus ha sido desde su descubrimiento uno de los principales objetivos, ya que es la puerta de entrada para poder conocerlo y combatirlo.

En lo que va de año 2020 se han conseguido secuenciar miles de genomas completos del coronavirus, gracias al análisis de muestras de pacientes afectados por la enfermedad COVID-19. Lograr esta secuenciación es fundamental para conocer mejor el virus y definir sus características y comportamiento. De entrada, la secuenciación permitió clasificarlo, definirlo e incluirlo como un nuevo miembro de las familias de virus ya conocidas, bautizándolo como SARS-CoV-2. La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 ha permitido averiguar su origen (ver informe sobre origen del coronavirus), saber cómo se transmite (ver informe sobre mecanismos de transmisión), investigar su capacidad de difusión y contagio y lograr información necesaria para el futuro desarrollo de fármacos y vacunas.

En la actualidad la mayoría de centros de investigación son capaces de hacer secuenciación genética. Hay diferentes tecnologías para llevarla a cabo. La secuenciación de Sanger, una de las primeras en desarrollarse y clave para automatizar el proceso de secuenciación que se conoce hoy, sigue siendo una referencia. A lo largo de los años han ido surgiendo nuevas tecnologías que permiten obtener más información del organismo secuenciado de manera más rápida. Entre ellas destacan tecnologías como Illumina e IonTorrent, consideradas parte de la segunda generación de secuenciación genómica, y Pacific Bioscience y Oxford Nanopore, que ya forman parte de una tercera generación de esta tecnología.

La secuenciación genómica ha protagonizado uno de los grandes hitos científicos del siglo XXI, la presentación del Proyecto Genoma Humano, que desveló nuestro código genético y que ha revolucionado el estudio de nuestras características biológicas y la lucha contra las enfermedades. Entre las aplicaciones de la secuenciación están el mayor conocimiento de los orígenes de las especies, la detección precoz de síndromes y de genes asociados a enfermedades y la identificación de personas en ciencia forense, entre otras.



¿Qué es la secuenciación genética?

Todos los seres vivos están formados por diferentes tipos de macromoléculas, que incluyen los glúcidos, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Estos últimos están formados por la repetición de unidades básicas llamadas *nucleótidos*, que se unen formando largas cadenas. Los ácidos nucleicos tienen una importante función, ya que contienen el código genético necesario para el desarrollo y funcionamiento de todos los seres vivos, es decir para la vida. Existen dos tipos principales de ácidos nucleicos, el ácido desoxirribonucleico (ADN), formado por dos cadenas de nucleótidos entrelazadas que forman una estructura de doble hélice, y el ácido ribonucleico (ARN), que está formado por una única cadena. La estructura básica de los ácidos nucleicos, el nucleótido, está siempre formada por tres elementos, un glúcido, una base nitrogenada y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas son las que diferencian unos nucleótidos de otros y en el caso del ADN pueden ser: adenina (o A), timina (o T), citosina (o C) y guanina (o G). La secuenciación genética es, por tanto, la determinación del orden de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico mediante procesos físico-químicos.

Posiblemente el principal hito del siglo XXI en ciencia haya sido el Proyecto Genoma Humano y la publicación en el año 2001 del primer borrador de la secuencia del genoma humano. Es decir, se consiguió determinar la secuencia genética contenida en los 23 cromosomas humanos o, dicho de otra manera, el orden de los más de 4.500 millones de nucleótidos que conforman el genoma humano. Esta carrera por conseguir la secuencia del genoma humano tuvo importantes consecuencias en el desarrollo de nuevas tecnologías que permitieran producir las grandísimas cantidades de datos que exigía un proyecto de esta envergadura.

¿Cómo se lleva a cabo?

La secuenciación genética es una técnica que se desarrolla en prácticamente todos los laboratorios de investigación biológica y médica en la actualidad, y existen diferentes tecnologías para conseguirlo. El método de referencia actualmente es la secuenciación de Sanger por electroforesis capilar, pero en los últimos 20 años se ha producido una gran expansión de nuevos métodos, que se conocen en su conjunto como *secuenciación de alto rendimiento* y que incluye métodos de segunda y tercera generación. Todos estos métodos conviven actualmente debido a que tienen aplicaciones diferentes.

1. **Secuenciación de Sanger por electroforesis capilar.** Este método es una modificación de la estrategia diseñada en 1975 por el científico Frederick Sanger, en la que se utilizaban nucleótidos modificados químicamente para que, al añadirse a una nueva cadena que se está formando, esta no pudiera continuar⁽¹⁾. Es decir, funcionan como nucleótidos de paro. El desarrollo de las técnicas fluorescentes, la mejora en las enzimas necesarias para llevar a cabo el proceso y la introducción de la electroforesis capilar permitieron automatizar el proceso y llegar hasta los equipos que tenemos actualmente⁽²⁾.



2. Métodos de alto rendimiento de segunda generación. La característica principal de estos nuevos métodos es su capacidad de llevar a cabo millones de reacciones de secuenciación de forma simultánea. El desarrollo de estos métodos permitieron grandes avances en el Proyecto Genoma Humano. Dentro de este apartado, actualmente existen dos importantes tecnologías, Illumina e IonTorrent, basadas en principios diferentes.

- **Illumina.** Actualmente, la referencia es la tecnología llevada a cabo por la compañía de San Diego (EE.UU.), que utiliza una amplificación previa en los fragmentos a secuenciar para formar millones de *clusters* de ADN. Utiliza también nucleótidos modificados asociados a moléculas fluorescentes que, al unirse a la cadena que sirve como molde, emiten una señal que es captada por una cámara. El análisis de las imágenes permite determinar qué nucleótido es el que se ha unido en cada ciclo de la reacción, permitiendo determinar la secuencia genética.
- **IonTorrent.** Otra tecnología de este tipo utilizada actualmente es IonTorrent de la compañía ThermoFisher. En este caso, se utilizan micropocillos donde se coloca el ADN a secuenciar y se añaden nucleótidos. Cuando uno de estos nucleótidos se añaden a la nueva cadena que se está formando, libera ciertas moléculas cargadas, incluyendo iones de hidrógeno, que alteran el pH. Estas plataformas integran potentes sensores de pH que detectan la unión del nucleótido en cada ciclo.

3. Métodos de alto rendimiento de tercera generación. Estos métodos van un paso más allá y son capaces de secuenciar moléculas de ADN sin amplificación previa, sin necesidad de seguir la estrategia de secuenciación por síntesis que siguen los métodos de segunda generación. Este tipo de métodos incluyen tecnologías como Pacific BioSciences u Oxford Nanopore.

- **Pacific Biosciences.** Esta tecnología está basada en guías de onda “modo cero” (*zero-mode waveguide*), que son estructuras donde se integra una polimerasa (enzima capaz de unir nucleótidos para formar cadenas de ácidos nucleicos) y que aprovechan el comportamiento de la luz para determinar qué nucleótidos marcados con moléculas fluorescentes son añadidas en cada ciclo de secuenciación.
- **Oxford Nanopore.** Esta tecnología consigue determinar la secuencia genética de un ácido nucleico al hacerlo pasar mediante campos eléctricos a través de un nanoporo en el que se detectan cambios en la densidad del flujo eléctrico.

¿Para qué sirve en la investigación sobre SARS-CoV-2?

La comunidad científica mundial se ha lanzado a secuenciar el genoma del virus causante de la pandemia de la COVID-19, consciente de la importancia que puede tener esta información para abordar el desafío que supone la enfermedad actualmente. Así, se han conseguido secuenciar 8.275 genomas completos del virus aislado de pacientes de todo el mundo y en un tiempo récord, incluyendo 5.131 de



Europa, 1.779 de América del Norte, 821 de Asia, 399 de Oceanía, 90 de África y 54 de América del Sur. España ha secuenciado ya 151 genomas completos. Gracias a esta excelente fuente de información, los científicos tienen cada día más herramientas para avanzar en diferentes aplicaciones.

- **Clasificación del virus.** El análisis del genoma del SARS-CoV-2 ha permitido ubicar este nuevo virus en el árbol de la diversidad de los virus conocidos hasta la fecha mediante lo que se conoce como análisis filogenéticos. Así, la secuenciación del genoma del virus aislado de uno de los primeros pacientes detectados en la ciudad china de Wuhan ha permitido clasificar al virus secuenciado como un nuevo miembro de la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *betacoronavirus*, subgénero *sarbecovirus*, especie *coronavirus relacionado con síndrome respiratorio severo agudo* (SARS)⁽³⁾.
- **Origen del virus.** Gracias a la secuenciación de genomas completos del virus se han podido realizar diferentes hipótesis acerca del origen del virus. Esto es posible porque se ha podido comparar su secuencia con la de otros virus aislados en animales y cuyo genoma ha sido previamente secuenciado y publicado para que cualquier investigador pueda estudiarlo. De este modo, el genoma de SARS-CoV-2 a lo que más se parece actualmente es a un virus aislado en murciélagos con el que comparte el 96% de su genoma⁽⁴⁾. También se ha podido determinar que es muy parecido a otro coronavirus aislado en un pangolín y con el que comparte un 90% del genoma⁽⁵⁾.
- **Transmisión del virus.** La comparación de los genomas que se van secuenciando en todo el mundo, así como la información de cuándo y dónde se han obtenido esas muestras, permite a los investigadores identificar el posible inicio de la epidemia, trazar posibles rutas de transmisión entre ciudades y países, así como monitorizar su diseminación geográfica. De forma paralela, este tipo de análisis permiten conocer cuánto está mutando el virus.
- **Patogenicidad del virus.** Gracias a la secuenciación del genoma del virus y a su posterior análisis, se ha podido identificar que su genoma está compuesto por una única cadena de ARN de polaridad positiva formada por aproximadamente 30.000 nucleótidos. Se conocen al menos 6 marcos de lectura abiertos (ORF), que incluyen ORF1a y ORF1b, que codifican dos poliproteínas que son procesadas por al menos tres proteasas víricas para acabar produciendo 16 proteínas no estructurales. Las otras ORF codifican para las proteínas estructurales que incluyen proteínas de la espícula, membrana, envuelta y nucleocápside⁽⁶⁾. Así, podemos conocer la secuencia específica de las proteínas que conforman la envuelta del virus, crucial para el proceso de ensamblado y liberación del virus. O de la glicoproteína de la espícula, que sabemos que está compuesta de dos subunidades (S1 y S2) y que se presenta en la partícula vírica en forma de homotrímero, y así se une al receptor celular ACE2. Además, mediante el análisis de su secuencia podemos saber que la subunidad S2 contiene un péptido de fusión, un dominio transmembrana y otro citoplasmático y que está altamente conservada, por lo que podría ser una importante diana terapéutica. Conocemos también que la subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor y que está mucho menos conservado con respecto a otros coronavirus (identidad de aminoácidos del 40%)⁽⁶⁾. Se conoce también la existencia de otros genes que



no presentan homología con ningún otro gen de coronavirus encontrado hasta ahora, como la ORF3b, o la presencia de otros genes, como el de la ORF8, que codifican para una proteína estructuralmente diferente a otras encontradas en SARS-CoV. El estudio en profundidad de estos genes puede resultar clave para entender la patogenicidad del virus⁽⁶⁾.

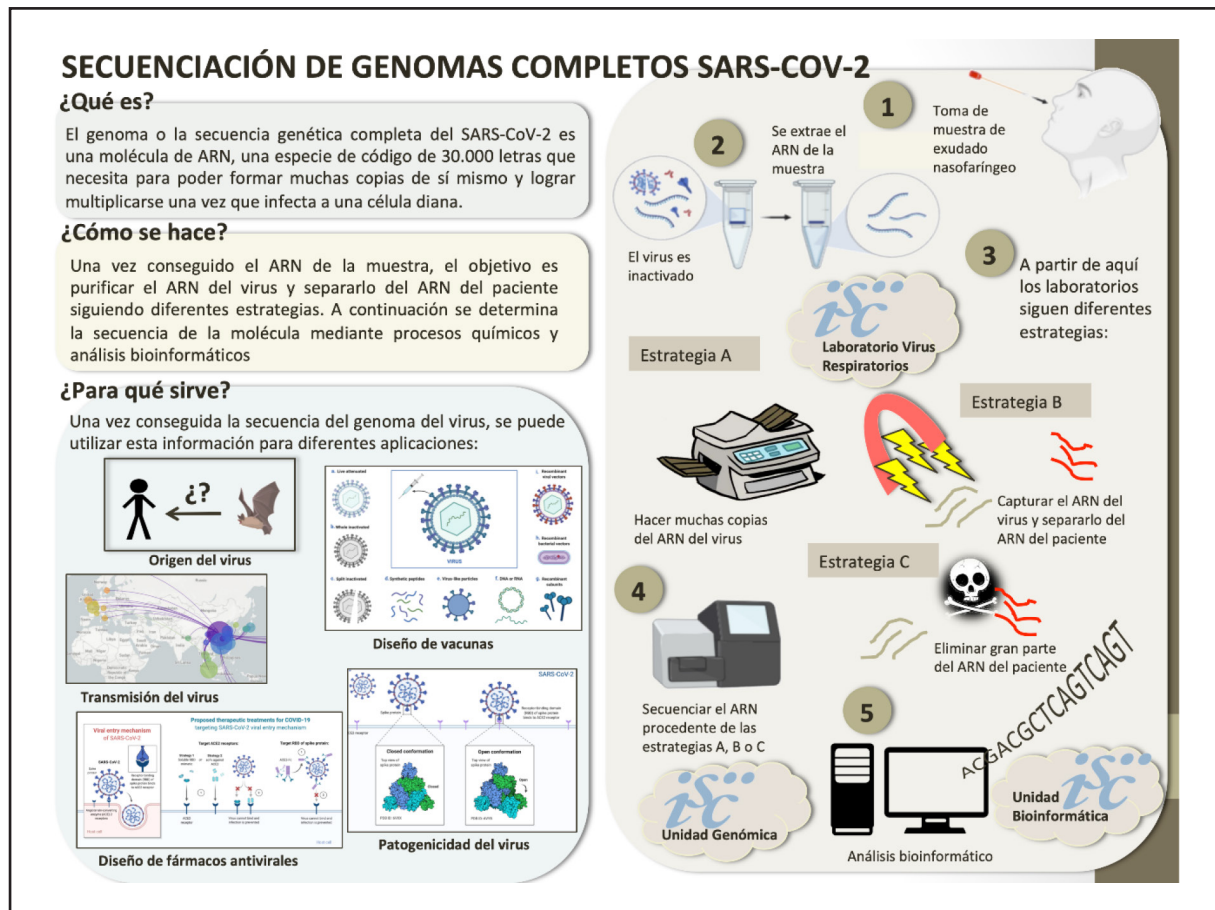
- **Diseño de fármacos antivirales.** El estudio de la secuencia del virus permite conocer qué posiciones del mismo son clave para infectar células humanas. En este sentido, gracias a la información generada en otros virus relacionados, como el SARS o el MERS, conocemos que los residuos L455, F486, Q493, S494, N501 e Y505 de la proteína de la espícula son clave para la unión al receptor humano ACE2⁽⁷⁾. También que ciertas variantes raras observadas ya en virus SARS-CoV-2, como V483A, G476S, L455I, F456V y S494P, han sido previamente asociados a una ligera menor afinidad por el receptor, así como a una antigenicidad alterada en posiciones equivalentes en los virus MERS y SARS-CoV⁽⁸⁻¹⁰⁾. Así como la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 es bastante diferente a la del SARS-CoV (identidad del 76%), existen otras proteínas mucho más conservadas y que constituyen otras posibles dianas del virus sobre las que diseñar fármacos antivirales. Estas proteínas son su proteasa y su polimerasa, con las que comparte un 96% y un 97%, respectivamente. Por tanto, cualquier fármaco diseñado frente a estas proteínas del SARS-CoV podrían tener una alta probabilidad de funcionar también frente a SARS-CoV-2.
- **Diseño de vacunas.** Actualmente existen diferentes estrategias para el desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2. El prototipo chino consiste en integrar en el genoma de otro virus denominado *adenovirus* el gen de la espícula del SARS-CoV-2. Con esto conseguiríamos que el sistema inmunitario de la persona vacunada reaccionara frente a dicha proteína del SARS-CoV-2 y que actuara en el momento que esta persona vacunada se infectara por el virus. Por su parte, el prototipo de EE.UU. es una molécula de ARN también basada en el gen de la espícula del SARS-CoV-2. Existen otras posibles estrategias que incluyen virus inactivados o atenuados donde el producto vacunal consistiría en la inoculación del virus completo de forma que no sea capaz de desencadenar la enfermedad, pero sí una respuesta inmune potente frente al virus. Todas estas estrategias requieren conocer el genoma o partes del mismo para poder empezar con el diseño de la propia vacuna⁽¹¹⁾.



INFOGRAFÍAS

Francisco Díez Fuertes

Secuenciación de genomas completos SARS-CoV-2



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94(3):441-8.
2. Smith LM, Fung S, Hunkapiller MW, Hunkapiller TJ, Hood LE. The synthesis of oligonucleotides containing an aliphatic amino group at the 5' terminus: synthesis of fluorescent DNA primers for use in DNA sequence analysis. *Nucleic Acids Res.* 1985;13(7):2399-412.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
5. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, Tong YG, Shi YX, Ni XB, Liao YS, Li WJ, Jiang BG, Wei W, Yuan TT, Zheng K, Cui XM, Li J, Pei GQ, Qiang X, Cheung WY, Li LF, Sun FF, Qin S, Huang JC, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y, Cao WC. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020;583(7815):282-5. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.
6. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
7. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20.
8. Kleine-Weber H, Elzayat MT, Wang L, Graham BS, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S, Hoffmann M. Mutations in the Spike Protein of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmitted in Korea Increase Resistance to Antibody-Mediated Neutralization. *J Virol.* 2019;93(2):e01381-18.
9. Wu K, Peng G, Wilken M, Geraghty RJ, Li F. Mechanisms of host receptor adaptation by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2012;287(12):8904-11. doi: 10.1074/jbc.M111.325803.
10. Rockx B, Donaldson E, Frieman M, Sheahan T, Corti D, Lanzavecchia A, Baric RS. Escape from human monoclonal antibody neutralization affects in vitro and in vivo fitness of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2010;201(6):946-55. doi: 10.1086/651022.
11. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity.* 2020;52(4):583-9. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.



10. LA TECNOLOGÍA CRISPR EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Lluís Montoliu, Francisco Díez Fuertes, Ignacio Pérez de Castro Insua, Elena Primo, Cristina Bojo

27 de julio de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

Las posibilidades que supone la aplicación de las herramientas CRISPR han conllevado una de las mayores revoluciones biomédicas en lo que va de siglo. Estas herramientas permiten editar el genoma de cualquier especie, añadiendo, eliminando o modificando genes, lo que abre un gran abanico de posibilidades diagnósticas y terapéuticas en las que ya trabajan muchos laboratorios de todo el mundo.

El coronavirus SARS-CoV-2 no escapa a la influencia de CRISPR, y ya hay abiertas varias líneas de investigación, sobre todo enfocadas al diagnóstico, pero también a posibles terapias, para mejorar el manejo de la COVID-19 utilizando estas “tijeras moleculares” de edición genética.

El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 es una de las bases fundamentales para el manejo de la enfermedad COVID-19. La prueba denominada “reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa” (RT-PCR), que permite amplificar el material genético del virus para su estudio, es la más fiable para realizar este diagnóstico. Pese a ser la referencia diagnóstica, la RT-PCR tiene algunas limitaciones: se trata de una prueba que exige equipamiento y personal especializados, que debe realizarse en laboratorios acreditados y que puede tardar más de un día en dar los resultados.

Por ello, la comunidad científica está buscando nuevas alternativas diagnósticas. Entre ellas hay evoluciones más rápidas de la propia RT-PCR, pero también técnicas que utilizan CRISPR para localizar al virus y diagnosticar la enfermedad. Las más conocidas y utilizadas hasta el momento para detectar mediante la edición genética el SARS-CoV-2 se denominan SHERLOCK, CARMEN, DETECTR y CONAN, y utilizan diferentes abordajes biotecnológicos y diferentes variantes CRISPR para optimizar y acelerar el diagnóstico.

Como toda herramienta, CRISPR tiene ventajas y limitaciones para el diagnóstico. La principal barrera actualmente es que todavía no se ha confirmado la sensibilidad y fiabilidad de CRISPR como herramienta diagnóstica en COVID-19, por lo que hay que validarla en grandes grupos de pacientes. Entre las ventajas estarían las siguientes:

- *Facilidad para conseguir los reactivos necesarios para llevar a cabo la prueba.*
- *Posibilidad de hacer la prueba en el mismo sitio donde se toma la muestra, sin necesidad de trasladarse a laboratorios especializados.*
- *Desarrollo de kits diagnósticos más sencillos y accesibles.*
- *Reducción en el tiempo de entrega de los resultados, que podrían obtenerse en menos de una hora.*
- *Menor precio por prueba que la RT-PCR.*



Las posibilidades de CRISPR en la búsqueda de tratamientos para la COVID-19 aún están menos desarrolladas que las aplicaciones diagnósticas. Las “tijeras moleculares” podrían utilizarse para eliminar, degradar o modificar el material genético del propio coronavirus y así “desactivar” o minimizar su actividad infecciosa, o para actuar sobre células ya infectadas y tratar de “curarlas”. Ya hay investigaciones publicadas y en marcha, algunas de las cuales se basan en técnicas de modificación genética muy difíciles de trasladar a la práctica clínica. Otras técnicas proponen utilizar virus seguros modificados en el laboratorio como vehículos de herramientas CRISPR. Estos virus modificados serían capaces de detectar células infectadas por el SARS-CoV-2, con el objetivo de eliminar los virus que contienen, un acercamiento que parece tener más posibilidades siempre que demuestre seguridad y fiabilidad. En definitiva, el “corta y pega” genético que permiten las herramientas CRISPR abre diversas opciones diagnósticas y terapéuticas —las primeras están más desarrolladas—, pero aún hay que estudiar y confirmar las expectativas que la edición genética ha abierto en el manejo de la COVID-19.

El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como pandemia tras los más de 118.000 casos positivos en 114 países y 4.291 fallecidos⁽¹⁾. Debido a su rápida diseminación por todo el mundo, el diagnóstico de la enfermedad es por tanto crítico para trazar el virus, entender su epidemiología, informar sobre el manejo de los casos positivos y, en última instancia, suprimir la transmisión⁽²⁾. Este método diagnóstico debe ser rápido, sensible y fiable para identificar a las personas infectadas con SARS-CoV-2 dentro de la población y así poder instaurar lo antes posible las medidas terapéuticas y preventivas más adecuadas.

Actualmente se comercializan 552 *kits* para el diagnóstico de COVID-19 y otros 90 se encuentran en fase de desarrollo⁽³⁾. Estas pruebas diagnósticas están basadas en la detección de la presencia del virus (su material genético o sus proteínas) o de los anticuerpos que el organismo ha generado contra ellos. La detección positiva del ARN o de los antígenos del virus indicaría la presencia del virus en el organismo, mientras que la negativización en estas pruebas se considera un marcador de curación.

Estas pruebas se realizan principalmente mediante una prueba denominada *reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa* (RT-PCR) en tiempo real para detectar el ARN del virus, una tecnología que permite amplificar el material genético para su estudio. Existen otros métodos, denominados *test rápidos de detección de antígenos*, que están basados en inmunocromatografía y que son capaces de dar un resultado en 15 minutos. Sin embargo, estos últimos hasta el momento han mostrado baja sensibilidad —la RT-PCR es la prueba diagnóstica más fiable— y la OMS no recomienda su uso para el diagnóstico⁽⁴⁾.

Por su parte, la detección de anticuerpos indica que el paciente ha estado en contacto con el virus, aunque la presencia de anticuerpos no excluye que el virus persista en el organismo. Estas pruebas están principalmente basadas en inmunocromatografía, en lo que se conoce como *tests rápidos de detección de anticuerpos*, aunque existen otras técnicas basadas en la tecnología ELISA o en quimioluminiscencia que son más sensibles y específicas.

Sin embargo, la OMS únicamente recomienda el uso de las pruebas de detección de anticuerpos para fines de investigación en vigilancia epidemiológica⁽⁴⁾. Por lo



tanto, la RT-PCR en tiempo real se considera actualmente la técnica de diagnóstico más sólida y la OMS ha recomendado que se utilice esta técnica de manera preferente por su fiabilidad para la detección del material genético del virus.

Desde que se conociera la secuencia del genoma de SARS-CoV-2 han surgido diferentes estrategias innovadoras para el diagnóstico de COVID-19 basadas en la detección del ácido nucleico del virus. Un ejemplo de este tipo de estrategias son las técnicas de amplificación isotérmica, como la amplificación por recombinasa-polimerasa, la amplificación dependiente de helicasas o la amplificación isotérmica mediada por lazos (LAMP), que tienen la ventaja de no necesitar un equipamiento especializado y que alcanzan niveles de sensibilidad equivalentes a la RT-PCR⁽⁵⁾.

Sin embargo, las estrategias más prometedoras parecen ser las basadas en sistemas CRISPRCas, herramientas de edición genética que permiten agregar, eliminar o reordenar secuencias genéticas y que ya han demostrado su gran versatilidad en muchos ámbitos de la biología, la biotecnología y la biomedicina. El aislamiento y la caracterización de nuevos sistemas CRISPRCas de diversas bacterias, con propiedades singulares, ha aumentado considerablemente la capacidad de aplicar estas poderosas herramientas en nuevos campos, tales como el diagnóstico y la terapia de la COVID-19. Su desarrollo puede suponer un claro avance para poder diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 de manera masiva, rápida, sencilla y fiable.

Dos importantes grupos de investigación [ya tienen en fase desarrollo](#) estrategias de diagnóstico basadas en CRISPR. Se trata del BROAD Institute-MIT (Boston, EE.UU.) y de la Universidad de California en Berkeley (EE.UU.), inventores de las tecnologías SHERLOCK y DETECTR, respectivamente⁽⁶⁾. El objetivo de este informe es el de explorar las posibilidades de las nuevas estrategias basadas en CRISPR como nueva herramienta de diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.

CRISPR en el diagnóstico de COVID-19

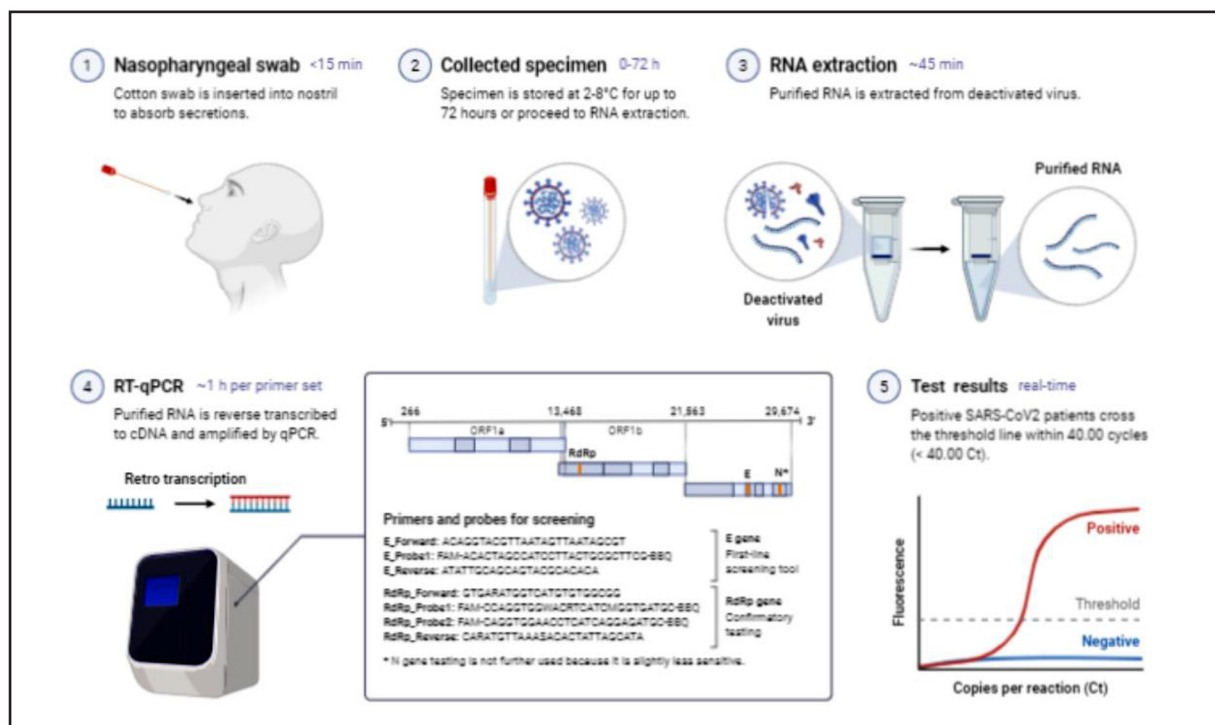
1. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en tiempo real

El diagnóstico de los casos de COVID-19 se basa en la detección de secuencias únicas del virus SARS-CoV-2 mediante amplificación de su ácido nucleico, que es una molécula de cadena sencilla de ARN+ de unos 30.000 ribonucleótidos. El proceso comienza con la recogida de muestras del virus del tracto respiratorio alto (hisopo nasofaríngeo/orofaríngeo) y/o del tracto respiratorio bajo (esputo y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad respiratoria severa)⁽²⁾. Este método requiere la inactivación de la muestra y la extracción del material genético del virus en una cabina de seguridad biológica en laboratorios BSL-2 o equivalente.

Posteriormente se realiza una transcripción reversa de ese material genético (ARN), seguida de una PCR en tiempo real (**Figura 1**). A finales de enero de 2020, la OMS publicó una guía de los protocolos disponibles para el diagnóstico de COVID-19 mediante ensayos moleculares, que incluían los desarrollados por centros de todo el mundo. Algunos ejemplos, entre otros, son los siguientes:



Figura 1 Protocolo de RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2



- El del Instituto Pasteur de Francia, diseñado para la detección de dos dianas dentro del gen que codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus (RdRP).
- El de los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU., para la amplificación y detección de tres dianas en el gen N.
- El de los Centros de Prevención y Control de Enfermedades de China, para la detección de fragmentos de los genes virales ORF1ab y N.
- El del Hospital Universitario Charité de Alemania, para la detección de dianas en los genes RdRP, E y N.
- El del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de Japón, para la detección de múltiples dianas virales, incluyendo el gen de la espícula⁽⁷⁾.

Según un estudio reciente, el límite técnico de detección del gen RdRP en la región ORF1ab es de 3,6 copias por reacción, el del gen E de la envoltura del virus es de 3,9 copias por reacción y el del gen N de la nucleocápside es de 8,3 copias por reacción⁽⁵⁾.

La OMS recomienda la utilización de la RT-PCR cuantitativa de manera preferente por su fiabilidad para la detección de al menos dos genes específicos del virus: la detección de uno de estos genes permite el cribado de los pacientes y la detección de un segundo gen adicional permite confirmar la infección. De esta manera, es más fiable descartar posibles falsos negativos o falsos positivos. Entre los genes virales que la OMS recomienda para la detección de la infección por SARS-CoV2 están los genes N, E, S y RdRP.



Según la [Estrategia de diagnóstico, vigilancia y control en la fase de transición de la pandemia](#) publicada por el Ministerio de Sanidad de España sobre el manejo de pacientes infectados por SARS-CoV-2, un caso confirmado de COVID-19 se define como aquel paciente con o sin clínica y RT-PCR positiva o pacientes que cumplen criterio clínico con RT-PCR negativa y resultado positivo a IgM por serología (no por test rápidos)⁽⁸⁾.

El problema principal de la RT-PCR en tiempo real es que se requiere el equipamiento necesario para realizarla y personal cualificado para el manejo de los equipos, por lo que es necesario que la muestra sea transportada a laboratorios acreditados con estas capacidades para realizar el diagnóstico. Esto puede suponer un retraso de 1-2 días en la emisión del informe con los resultados al hospital donde se encuentra el paciente afectado.

Por ello, se está trabajando en todo el mundo para desarrollar estrategias diagnósticas alternativas entre las que tecnología CRISPR puede tener un papel en el futuro.

2. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 mediante CRISPR: SHERLOCK

La primera aplicación CRISPR para la detección del material genético de SARS-CoV-2 procede del Broad Institute-Massachusetts Institute of Technology (MIT) de Boston (EE.UU.). En concreto, del laboratorio de Feng Zhang, inventor de la técnica de diagnóstico mediante CRISPR llamada SHERLOCK (acrónimo de *Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter unLOCKing*).

Uno de los componentes fundamentales de las herramientas CRISPR son las proteínas Cas, nucleasas que se aíslan de diferentes bacterias y cuya actividad es degradar el ADN/ARN. En 2017, el grupo de Feng Zhang describió una nueva nucleasa Cas, denominada Cas13a (anteriormente descrita como C2c2), capaz de degradar ARN, derivada de la bacteria *Leptotrichia wadei* (LwaCas13a).

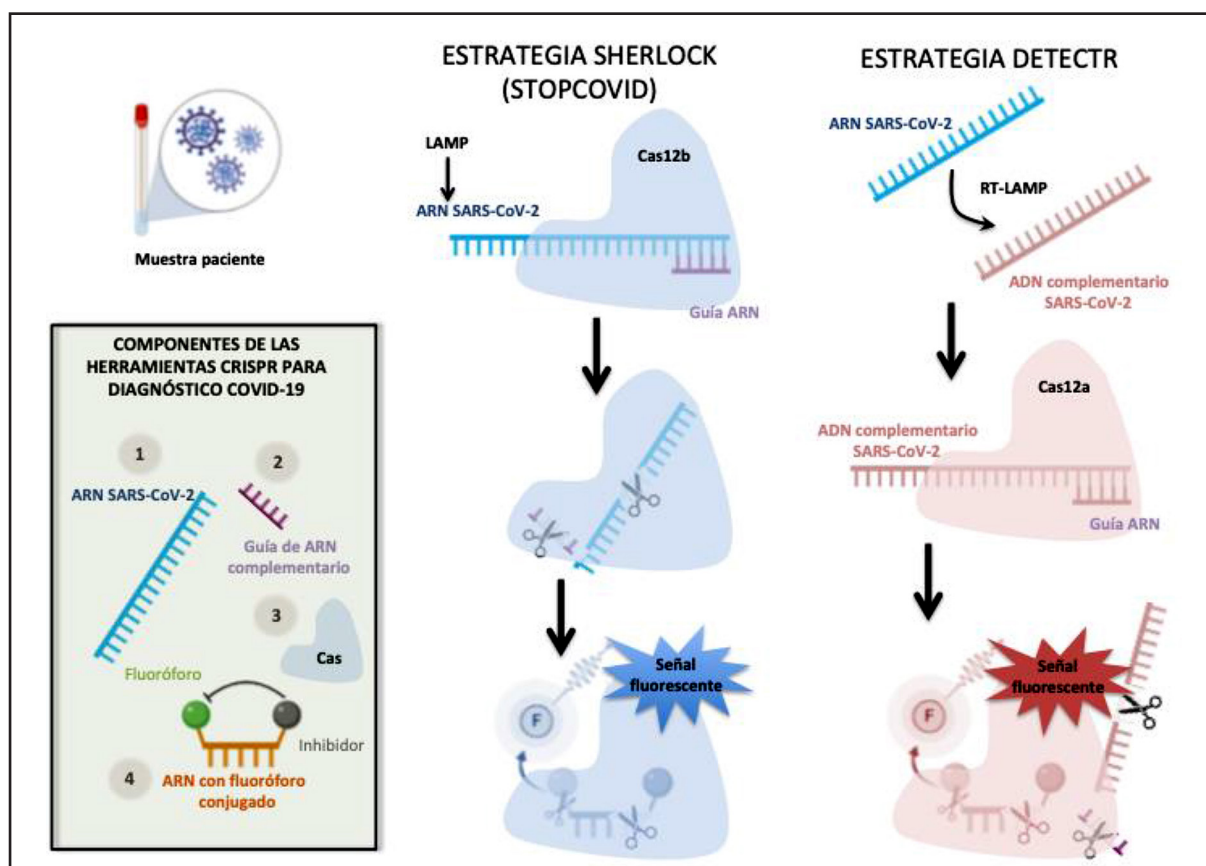
En contraste con la actividad DNasa de la nucleasa de referencia Cas9, que corta el ADN guiada por una molécula de ARN, la Cas13a era capaz de cortar ARN. La degradación del ARN complementario a la guía (también de ARN) activaba a Cas13a, que pasaba entonces a digerir todo ARN presente en la mezcla de reacción, de forma inespecífica. La inclusión en la reacción de pequeñas moléculas de ARN con un fluoróforo en un extremo y un inhibidor de la fluorescencia en el otro permitía detectar mediante fluorescencia la presencia de un ARN que fuera complementario a la guía ARN utilizada, dando lugar a la primera aplicación de diagnóstico basada en CRISPR [que bautizaron como SHERLOCK](#)⁽⁹⁾.

La técnica permitía detectar tanto ARN (de forma directa) como ADN (previa conversión del ADN en ARN mediante transcripción). Los autores pudieron detectar la presencia del genoma del virus del Zika o del dengue en la sangre de pacientes infectados con una sensibilidad attomolar (10^{-18} M)⁽¹⁰⁾.

El 5 de mayo de 2020, el laboratorio de Feng Zhang hizo público en la web de su instituto un método SHERLOCK optimizado y simplificado para detectar SARS-CoV-2 al que llamaron STOP (*SHERLOCK Testing in One Pot*) Covid (**Figura 2**). La diferencia esencial con el método anterior es que toda la reacción ocurre en un mismo tubo, y la respuesta se obtiene a los 40 minutos (si la lectura es por fluorescencia) o en unos 70



Figura 2 Estrategias CRISPR con aplicación en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2



minutos (si la lectura es a través de una tira reactiva). La sensibilidad es de hasta 100 copias del genoma del coronavirus por muestra de saliva o nasofaríngea. No requiere extracción de ARN, pero sí una lisis inicial de las muestras con virus. En este caso, utilizan la nucleasa Cas12b de *Alicyclobacillus acidoterrestris* (AacCas12b).

Este método se validó con éxito con varias muestras clínicas de pacientes con COVID-19, utilizando hisopos nasofaríngeos de pacientes y logrando un diagnóstico correcto de 12 casos positivos y 5 negativos en tres réplicas⁽¹¹⁾. Debido a que no requiere equipamiento de laboratorio específico, los autores defienden que su método podría fácilmente implementarse en los hospitales y podría suponer un gran avance para la estrategia testar-trazar-aislar. Esta estrategia persigue testar individuos con síntomas compatibles con COVID-19, trazar los posibles contactos de los casos positivos a los que hayan podido transmitir el virus y aislarlos con el objetivo de disminuir los riesgos de contagio. El 8 de mayo de 2020, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó mediante un procedimiento de emergencia el uso clínico de la técnica SHERLOCK para diagnosticar la presencia del coronavirus SARS-CoV-2 en muestras clínicas humanas⁽¹²⁾.

La técnica CARMEN

A finales del mes de abril del 2020, dos equipos del BROAD Institute de Massachusetts, en EE.UU., han publicado un nuevo método basado en la nucleasa Cas13 con microfluídica para permitir la detección simultánea de centenares de virus



distintos en un número limitado de muestras clínicas o la detección de un único virus, como el SARS-CoV-2, en más de mil muestras clínicas.

Esta nueva técnica se denomina CARMEN (acrónimo de *Combinatorial Arrayed Reactions for Multiplexed Evaluation of Nucleic acids*)⁽¹³⁾. Combina la estrategia SHERLOCK mencionada anteriormente con la microfluídica, que utiliza nanogotas que portan la muestra clínica y, por otro lado, nanogotas que portan la Cas13, las guías de ARN específicas para cada virus y el resto de reactivos del sistema de detección. Las nanogotas de los dos tipos se mezclan y se depositan, en pares, en todas las combinaciones posibles, al azar, en un chip de silicona (PDMS) que tiene impresos decenas de miles de estos compartimientos en los que solamente caben dos de estas nanogotas.

Las muestras están codificadas con múltiples combinaciones de colores fluorescentes (los autores han conseguido crear 1.050 colores fluorescentes distintos combinando cuatro fluoróforos en diferentes cantidades). Las dos nanogotas de cada nanopocillo pueden fusionarse mediante un estímulo eléctrico y esto permite (cuando se han fusionado dos nanogotas, una de cada uno de los dos tipos) que se inicien miles de reacciones simultáneas que generan resultados fluorescentes con múltiples colores, que es lo que finalmente se lee e interpreta, usando un microscopio de fluorescencia.

Aunque de momento no hay ninguna aplicación directa del uso de CARMEN para el diagnóstico de la infección de SARS-CoV-2, sus posibilidades son evidentes. En [este primer estudio](#) los autores demuestran que CARMEN es capaz de diagnosticar la presencia del coronavirus SARS-CoV-2 en más de mil pacientes simultáneamente⁽¹³⁾.

3. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 mediante CRISPR-Cas 12a: DETECTR

En 2018, el laboratorio de la investigadora Jennifer Doudna —una de las “madres” del desarrollo de CRISPR— reportó un sistema de diagnóstico análogo, basado en otro sistema CRISPR-Cas, en la nucleasa Cas12a (anteriormente llamada Cpf1), con actividad DNasa guiada por ARN, pero con la capacidad de cortar cualquier molécula de ADN de cadena sencilla (ssDNA) que hubiera en la mezcla. Es decir, si la guía se une al ADN complementario presente en la muestra, la Cas12a empieza a actuar degradando todo el ADN de cadena sencilla que encuentre, pero si no se produce esa unión, el ADN de la muestra no es degradado y no se produce fluorescencia.

Para este método utilizaron la proteína Cas12 de *Lachnospiraceae bacterium* ND2006 (LbCas12a). Al método lo llamaron DETECTR (*DNA endonuclease-targeted CRISPR trans reporter*), con el que también consiguieron llegar a detectar moléculas específicas de ADN/ARN con sensibilidad attomolar. El [protocolo de DETECTR](#) es similar al SHERLOCK⁽¹⁴⁾.

Otros laboratorios han aplicado la técnica DETECTR con éxito, con variantes metodológicas publicadas durante estos primeros meses de 2020. El 2 de marzo de 2020, un equipo argentino de la Universidad de Buenos Aires fue el primero en aplicar la técnica DETECTR para diagnosticar la presencia del coronavirus SARS-CoV-2. La sensibilidad del método era de hasta 10 copias del genoma del coronavirus por microlitro. Este experimento no se realizó con muestras clínicas, sino con muestras de saliva a las que se le añadieron cantidades de ARN sintético del SARS-CoV-2.



Sus autores consideran que el coste final sería muy reducido, 1-2 dólares/paciente, adecuado para su uso en países de Latinoamérica, sin requerir equipos sofisticados ⁽¹⁵⁾.

Los inventores de la tecnología DETECTR han publicado el 16 de abril del 2020 un primer trabajo en el que usan su técnica para detectar y diagnosticar la presencia del genoma del coronavirus SARS-CoV-2⁽¹⁶⁾. En particular usan secuencias de los genes E y N del coronavirus (**Figura 2**). La sensibilidad de este método es de hasta 10 copias del genoma de coronavirus por microlitro, el ensayo típicamente dura unos 45 minutos, pero todavía no ha recibido la aprobación de la FDA. En este trabajo, los autores comparan su método con la RT-PCR en tiempo real propuesta por los Centros para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CDC, de *Centers for Disease Control and Prevention*) americanos basada en la amplificación y detección de tres amplicones del gen N del virus.

Como principales resultados se observa una menor sensibilidad del sistema DETECTR (límite de detección de 10 copias por microlitro *versus* 1 copia por microlitro usando la RT-PCR), pero se consigue un resultado de manera mucho más rápida (45 minutos frente a las 4 horas de procesamiento requerido para la RT-PCR en tiempo real, incluyendo la extracción de ARN). Este método fue validado mediante la utilización de muestras clínicas de pacientes de EE.UU., incluyendo 36 pacientes con COVID-19 y 42 pacientes con otras infecciones virales respiratorias, mostrando un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 100% en comparación con el método de la RT-PCR en tiempo real de los CDC de EE.UU.⁽¹⁶⁾.

4. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 mediante CRISPR-Cas3: CONAN

A principios de junio de 2020 un equipo de investigadores japoneses, asociados a la empresa C4U Corp., ha descrito una aplicación diagnóstica vinculada al uso de la proteína Cas3 del sistema CRISPR de *Escherichia coli*⁽¹⁷⁾. Se trata de la primera proteína Cas de un sistema CRISPR de clase I (todas las demás Cas anteriormente utilizadas son de clase II) y de tipo I-E, una variante mucho más compleja que requiere varias proteínas Cas distintas para completar el proceso.

De forma similar a los resultados obtenidos con Cas12a con la técnica DETECTR, el uso de la Cas3 también utiliza la actividad de corte inespecífico sobre moléculas de cadena simple de ADN, una vez localizada la secuencia complementaria a la guía ARN utilizada. Los investigadores han bautizado esta nueva técnica con el nombre de CONAN, acrónimo de *Cas3-Operated Nucleic Acid detection*.

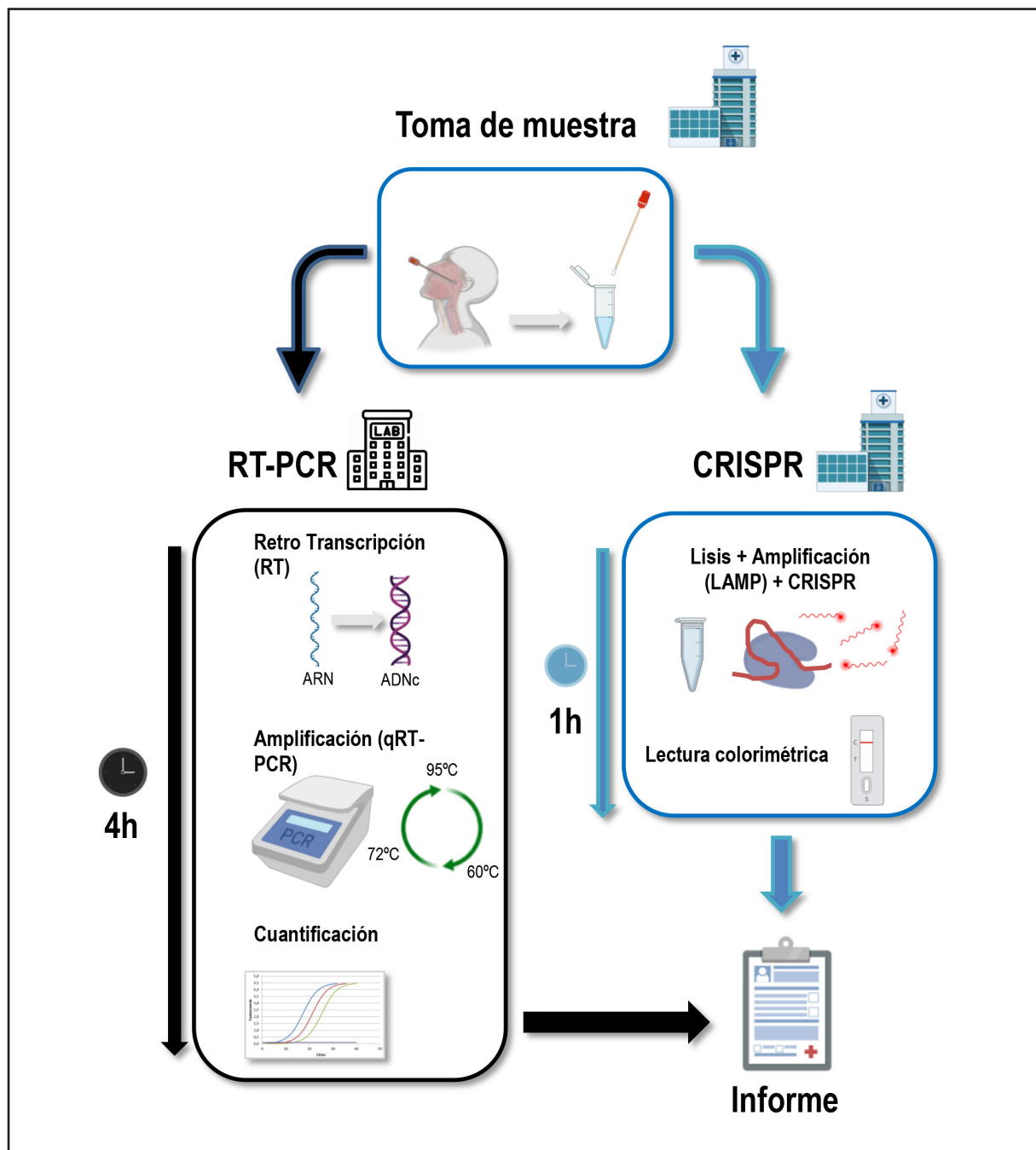
Los autores de este trabajo validaron su método, confirmando resultados en 9 de cada 10 casos de pacientes RT-PCR positivos (90% de fiabilidad), con una sensibilidad de alrededor de 100 copias del coronavirus SARS-CoV-2. Y detectaron un positivo entre 21 muestras negativas a RT-PCR.

5. Diagnóstico COVID-19: ventajas e inconvenientes de las herramientas CRISPR

La implantación de los sistemas CRISPR para el diagnóstico de la COVID-19 puede suponer un punto de inflexión para controlar la epidemia. Sin embargo, existen diferentes consideraciones que deberían tenerse en cuenta (**Figura 3**) y que aparecen resumidas en la **Tabla 1**.



Figura 3 Comparativa de la RT-PCR en tiempo real y las herramientas CRISPR para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2



Sensibilidad, fiabilidad

La reacción estándar de RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico de la infección por SARSCoV-2 se considera un método cuantitativo con un límite de detección de 1 copia por microlitro. Por su parte, los sistemas de detección basados en CRISPR son cualitativos (nos indican presencia o ausencia del virus), detectan la presencia del genoma del coronavirus SARS-CoV-2 hasta en concentraciones de 10 copias por microlitro, en algunos casos (Cas12a/DETECTR y Cas13a/SHERLOCK), aunque en el resto de estrategias CRISPR su límite de detección está alrededor de las 100 copias del coronavirus.



Tabla 1 Resumen sobre las posibles ventajas e inconvenientes de los sistemas CRISPR para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2

	RT-qPCR	CRISPR
Sensibilidad	1 copia/μL	10 copias/μL
Método cuantitativo	Sí	No
Fiabilidad	<i>Gold standard</i> (OMS)	Validación con pocos pacientes
Tiempo de la técnica	4 h	< 1 h
Tiempo de diagnóstico*	1-2 días	Potencialmente 1 h
Laboratorios especializados	Sí	No
Personal cualificación especial	Sí	No
Autorización FDA/EMA**	Sí	Sí (SHERLOCK)
Coste por reacción	10-15 euros ^(21,22)	< 2 euros (DETECTR) ⁽¹⁸⁾
Alternativas in-house	Sí	Sí

* Tiempo desde que se toma la muestra del paciente

** Food and Drug Administration (EE.UU.) o European Medicines Agency (Europa)

Al margen de esta menor sensibilidad, otro punto a tener en cuenta en este apartado es la validación de las tecnologías basadas en CRISPR. Hasta el momento, la validación de estas herramientas se ha realizado con muy pocas muestras clínicas de pacientes COVID-19. En el caso de la tecnología SHERLOCK su validación se hizo con 12 pacientes⁽¹³⁾, mientras que la tecnología DETECTR se hizo con 36 pacientes y mostrando un valor predictivo positivo del 95%.

Además, no se aporta más información acerca de los pacientes utilizados para la validación de estos métodos, más allá de su diagnóstico, dejando fuera otras variables de suma importancia para la validación del método, como la gravedad de su enfermedad, la carga viral o variables clínico-epidemiológicas.

Tiempo de entrega de diagnóstico

Uno de los inconvenientes que tiene la RT-PCR en tiempo real es la necesidad de un equipamiento específico en el laboratorio, así como personal entrenado en cuestiones técnicas y de bioseguridad. Esto hecho hace que el diagnóstico se tenga que hacer en laboratorios debidamente acreditados que no siempre están integrados en los propios hospitales, por lo que requiere también que se produzca un almacenamiento de los especímenes recogidos en los hospitales, el envío a los laboratorios de forma segura sin alterar la muestra y la recepción/almacenamiento en los laboratorios de análisis.

El procedimiento de la técnica en el laboratorio de diagnóstico se realiza en al menos 4 horas, ya que requiere la inactivación de la muestra, una extracción de ARN, la preparación de los reactivos para la reacción, la reacción *per se* y el análisis de los resultados. Todo ello puede suponer un tiempo de entrega del diagnóstico de hasta 2-3 días desde que se toma la muestra.

Por su parte, los autores de STOPCovid, aprovechando la tecnología SHERLOCK, proponen un *kit* de diagnóstico, actualmente en desarrollo, con el que podría entregarse un diagnóstico con niveles similares de fiabilidad en unos 45 minutos, si se consigue implantar este método en el punto donde se recoge la muestra.



Necesidades de equipos más o menos sofisticados y/o personal cualificado

Como se ha mencionado anteriormente, el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 debe actualmente realizarse en laboratorios especializados y debidamente autorizados. Estos laboratorios deben tener ciertas características especiales, como contar con cabinas de seguridad biológica en instalaciones con nivel de bioseguridad BSL-2 mínimo, capacidad para automatizar las reacciones de extracción de ARN y equipamiento para realizar la RT-PCR en tiempo real. Además, requieren personal cualificado y entrenado tanto en las técnicas mencionadas anteriormente como en bioseguridad. Los creadores de las herramientas CRISPR señalan como una de sus principales ventajas el hecho de que el diagnóstico podría realizarse en el mismo punto donde se toma la muestra, ya que no requiere equipamiento especial ni personal especialmente entrenado.

Reactivos necesarios (disponibilidad en tiempos de crisis)

Actualmente, no existe ningún *kit* de diagnóstico de COVID-19 basado en herramientas CRISPR que esté disponible comercialmente. Sin embargo, STOPCovid, basado en la tecnología SHERLOCK y actualmente en desarrollo, obtuvo el día 8 de mayo del 2020 la autorización de la FDA de EE.UU. por un procedimiento de emergencia para su uso clínico en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en muestras clínicas humanas⁽¹²⁾. Por lo tanto, es probable que se encuentre disponible comercialmente en un futuro próximo. Sin embargo, para que el uso de su *kit* prototipo pueda implantarse en hospitales necesitaría una segunda autorización de la FDA que no fuera de emergencia. Por su parte, hay una gran variedad y disponibilidad de métodos comerciales e *in-house* basados en RT-PCR en tiempo real para realizar el diagnóstico de la COVID-19.

Propiedad intelectual y accesibilidad de los kits

Las dos grandes estrategias CRISPR con aplicación en el diagnóstico de la infección por SARSCoV-2, SHERLOCK y DETECTR, tienen detrás a importantes y respetadas instituciones dedicadas a la investigación, como son el BROAD Institute en colaboración con el Massachusetts Institute of Technology (MIT) de Boston (EE.UU.) y la University of California en Berkeley (EE.UU.), respectivamente, que han presentado sendas solicitudes de patentes para las dos tecnologías.

De momento, solo el *kit* basado en la tecnología SHERLOCK ha recibido la aprobación de la FDA de EE.UU. por un procedimiento de emergencia para realizar diagnóstico de COVID-19⁽¹²⁾. Las otras Cas propuestas, como Cas3⁽¹⁷⁾ pueden tener otras patentes asociadas también, a tener en cuenta.

Costes por reacción

Debido a la gran variedad de *kits* comerciales y protocolos *in-house* desarrollados para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es relativamente complicado estimar el coste por reacción de la RT-PCR en tiempo real. A pesar de ello, generalmente se asume que tiene un coste aproximado de 10-15 euros por reacción^(18,19). Aunque actualmente no existen precios sobre los métodos basados en CRISPR, los autores de



un trabajo que utiliza la tecnología DETECTR estiman que el coste por reacción de su estrategia sería menor de 2 euros⁽¹⁵⁾.

Posibilidad en caso de emergencia de alternativa 'home made'

Aunque ninguno de los *kits* basados en CRISPR están disponibles actualmente, los reactivos necesarios para seguir una estrategia SHERLOCK o DETECTR se pueden obtener fácilmente de varias casas comerciales.

En concreto, las polimerasas para la amplificación isotérmica y las endonucleasas Cas12a y Cas13a, empleadas en las estrategias DETECTR Y SHERLOCK, respectivamente, pueden obtenerse a través de diferentes empresas biotecnológicas. En el caso de la endonucleasa Cas12b empleada en la estrategia SHERLOCK, parece ser que es producida exclusivamente en el laboratorio de Feng Zhang (BROAD-MIT), por lo que su obtención podría verse limitada en un escenario de emergencia, aunque bien es cierto que su producción no supondría un gran reto tecnológico en este tipo de situaciones. La proteína Cas3, necesaria para CONAN, no está disponible comercialmente en estos momentos y es producida por los autores de la técnica.

Por otro lado, los procedimientos que se siguen para el diagnóstico de la infección por SARSCoV-2 con estas estrategias tienen mucha menos dificultad que los protocolos actuales de RTPCR en tiempo real, y el equipamiento requerido para poder realizar el test se limitaría prácticamente a un termobloque. Todo esto facilita enormemente la posibilidad de desarrollar métodos *in-house* para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 utilizando estrategias basadas en tecnologías CRISPR, así como su implantación en hospitales y centros de atención primaria.

CRISPR para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

No todas las variantes CRISPR-Cas con actividad RNAsa tienen esta actividad colateral de corte de todos los ARN de la mezcla. Existen algunas variantes Cas que cortan específicamente ARN seleccionados guiados por pequeñas moléculas de ARN sin adquirir propiedades adicionales de corte inespecífico al activarse. Es el caso de la nucleasa Cas13d (también llamada CasRx), descrita en 2018⁽²⁰⁾.

El 18 de febrero de 2020 unos investigadores propusieron una estrategia experimental (sin llevarla a cabo) que utilizaría un virus adeno-asociado (AAV) para llevar un *cassette* de expresión con el gen de la nucleasa Cas13d y varias guías ARN contra el coronavirus SARS-CoV-2 para infectar células previamente infectadas por el coronavirus y cortarlo, promoviendo su degradación y desaparición. Los AAV podrían administrarse por vía respiratoria para llegar a las células epiteliales de los pulmones donde parece proliferar el SARS-CoV-2⁽²¹⁾.

El 14 de marzo de 2020, un equipo multidisciplinar de la Universidad de Stanford (California, EE.UU.), liderado por Lei S. Qi, depositó un manuscrito en bioRxiv que describía una estrategia terapéutica de uso de CRISPR (mediante Cas13d) para combatir la COVID-19, promoviendo la degradación del genoma ARN del coronavirus



SARS-CoV-2. El artículo fue finalmente aceptado el 29 de abril de 2020 en la revista *Cell*⁽²²⁾. En este estudio, realizado exclusivamente en células en cultivo, los autores previamente prepararon unas células transfectadas establemente con Cas13d, que se expresaba de forma permanente. Y, posteriormente, transfectaban las guías ARN contra el SARS-CoV-2 o contra el virus de la gripe (IAV) y los virus correspondientes, para evaluar si interfería la replicación del mismo.

A este método los autores lo han llamado PAC-MAN (*Prophylactic Antiviral CRISPR in huMAN cells*). Mediante un estudio bioinformático seleccionaron seis guías ARN dirigidas contra partes conservadas de todos los coronavirus conocidos que podrían servir para eliminar cualquiera de ellos. El problema de este trabajo de Abbot *et al.*⁽²²⁾ es que parte de células modificadas genéticamente, algo impensable en la clínica actual, por muchas razones. La propuesta anterior, Nguyen *et al.*⁽²¹⁾, si se llevara a la práctica, sería capaz de llevar la Cas13d a las células infectadas por SARS-CoV-2, lo que parece clínicamente más interesante.

La especificidad de corte de las moléculas ARN seleccionadas por la Cas13d ha podido ser demostrada tanto en embriones de distintas especies de peces como de ratón⁽²³⁾, como también en ratones adultos⁽²⁴⁾, aunque no así en experimentos realizados en la mosca de la fruta *Drosophila*⁽²⁵⁾. Por ello, las aplicaciones terapéuticas encaminadas a utilizar Cas13d para promover la degradación del genoma ARN del coronavirus SARS-CoV-2 deberán confirmar ante todo la especificidad de corte del ARN genómico viral, dejando intactos el resto de ARN celulares.

Conclusiones

En definitiva, es evidente que hay muchas esperanzas depositadas en las estrategias CRISPR debido a sus infinitas aplicaciones, ya no solo en el diagnóstico, sino también en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Su capacidad de implementación en el entorno hospitalario o centro de salud sin necesidad de equipamiento o personal especializado, la posibilidad de dar un diagnóstico en menos de una hora y a un coste mucho menor suponen grandes argumentos como para, al menos, explorar su posible aplicación.

Sin embargo, hay que tomar con mucha cautela los niveles de sensibilidad y fiabilidad. Se hace necesaria una validación de los métodos propuestos en grandes cohortes de pacientes COVID-19 bien diseñadas que recojan la complejidad diagnóstica que requiere la enfermedad, comparando los resultados con el *gold standard* actual (la RT-PCR en tiempo real) e incluyendo pacientes de edades y sexo diferentes, tanto con diferentes grados de enfermedad (desde individuos asintomáticos hasta pacientes que requieran hospitalización y cuidados intensivos), así como pacientes con diferentes cargas virales.

Si se confirman sus niveles de fiabilidad, las herramientas de diagnóstico de COVID-19 basadas en CRISPR pueden suponer un espaldarazo a la estrategia “testar-trazar-aislar”, tan necesaria para frenar la transmisión del virus.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. World Health Organization. WHO interim guidance for laboratory testing. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. 19 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
3. Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 30 marzo 2020. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020-Reflexiones_deteccion_Ag_y_AC_COVID-19.pdf
4. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. WHO Scientific Brief. 8 April 2020.
5. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay JB, Chan WCW. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822-35.
6. SARS-CoV-2 Diagnostic pipeline. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=molecular-assays#diag_tab
7. World Health Organization. Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols. WHO COVID-19: Laboratory and diagnosis. January 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>
8. Ministerio de Sanidad. Estrategia de diagnóstico, vigilancia y control en la fase de transición de la pandemia. 12 de mayo de 2020. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
9. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, Essletzbichler P, Dy AJ, Joung J, Verdine V, Donghia N, Daringer NM, Freije CA, Myhrvold C, Bhattacharyya RP, Livny J, Regev A, Koonin EV, Hung DT, Sabeti PC, Collins JJ, Zhang F. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*. 2017;356(6336):438-42.
10. Kellner MJ, Koob JG, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Zhang F. SHERLOCK: nucleic acid detection with CRISPR nucleases. *Nature Protocols*. 2019;14(10):2986-3012.
11. Joung J, Ladha A, Saito M, Segel M, Bruneau R, Huang MW, Kim NG, Yu X, Li J, Walker JD, Greninger AL, Jerome KR, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Zhang F. Point-of-care testing for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20091231>.
12. Guglielmi G. First CRISPR test for the coronavirus approved in the United States. *Nature*. 2020 May 8. doi: 10.1038/d41586-020-01402-9.
13. Ackerman CM, Myhrvold C, Thakku SG, Freije CA, Metsky HC, Yang DK, Ye SH, Boehm CK, Kosoko-Thoroddsen TF, Kehe J, Nguyen TG, Carter A, Kulesa A, Barnes JR, Dugan VG, Hung DT, Blainey PC, Sabeti PC. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13. *Nature*. 2020;582(7811):277-282. doi: 10.1038/s41586-020-2279-8.
14. Chen JS, Ma E, Harrington LB, Da Costa M, Tian X, Palefsky JM, Doudna JA. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*. 2018;360(6387):436-9.
15. Curti L, Pereyra-Bonnet F, Gimenez CA. An ultrasensitive, rapid, and portable coronavirus SARS-CoV-2 sequence detection method based on CRISPR-Cas12. *bioRxiv*. 2020. 2020.02.29.971127; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971127>.
16. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, Miao X, Streithorst JA, Granados A, Sotomayor-Gonzalez A, Zorn K, Gopez A, Hsu E, Gu W, Miller S, Pan CY, Guevara H, Wadford DA, Chen JS, Chiu CY. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol*. 2020;38(7):870-4. doi: 10.1038/s41587-020-0513-4.
17. Yoshimi K, Kohei T, Seiya Y, Satomi S, Yuko Y, Masaki Y, Hiroshi Y, Yoshihiro K, Tomoji M. Rapid and accurate detection of novel coronavirus SARS-CoV-2 using CRISPR-Cas3. *medRxiv*. 2020.06.02.20119875; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20119875>.
18. Grupo de Nanobiosensores y Aplicaciones Bioanalíticas (NanoB2A). Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19: clasificación, características, ventajas y limitaciones. Informe del Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología. Disponible en: <https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/TecnicasDiagnosticoCOVID19-ICN2.pdf>



19. Won J, Lee S, Park M, Kim TY, Park MG, Choi BY, Kim D, Chang H, Kim VN, Lee CJ. Development of a Laboratory-safe and Low-cost Detection Protocol for SARS-CoV-2 of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Exp Neurobiol.* 2020;29(2):107-19.
20. Konermann S, Lotfy P, Brideau NJ, Oki J, Shokhirev MN, Hsu PD. Transcriptome Engineering with RNA-Targeting Type VI-D CRISPR Effectors. *Cell.* 2018;173(3):665-76.
21. Nguyen TM, Zhang Y, Pandolfi PP. Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCov (SARS-CoV-2) and other RNA viruses. *Cell Res.* 2020;30(3):189-190. doi: 10.1038/s41422-020-0290-0.
22. Abbott TR, Dhamdhere G, Liu Y, Lin X, Goudy L, Zeng L, Chemparathy A, Chmura S, Heaton NS, Debs R, Pande T, Endy D, La Russa MF, Lewis DB, Qi LS. Development of CRISPR as an Antiviral Strategy to Combat SARS-CoV-2 and Influenza. *Cell.* 2020;181(4):865-876.e12. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.020.
23. Kushawah G, Abugattas-Nuñez del Prado J, Martínez-Morales JR, DeVore M, Guelfo JR, Brannan EO, Wang W, Corbin TJ, Moran AM, Sánchez Alvarado A, Málaga-Trillo E, Takacs CM, Bazzini AA, Moreno-Mateos MA. CRISPR-Cas13d induces efficient mRNA knock-down in animal embryos. *Developmental Cell.* 2020;54(6):805-17.E7.
24. Zhou H, Su J, Hu X, Zhou C, Li H, Chen Z, Xiao Q, Wang B, Wu W, Sun Y, Zhou Y, Tang C, Liu F, Wang L, Feng C, Liu M, Li S, Zhang Y, Xu H, Yao H, Shi L, Yang H. Glia-to-Neuron Conversion by CRISPR-CasRx Alleviates Symptoms of Neurological Disease in Mice. *Cell.* 2020;181(3):590-603.e16.
25. Buchman AB, Brogan DJ, Sun R, Yang T, Hsu PD, Akbari OS. Programmable RNA Targeting Using CasRx in Flies. *CRISPR J.* 2020;3(3):164-76.

Enlaces de interés

El editor genético CRISPR explicado para principiantes. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-editor-genetico-CRISPR-explicado-parap principiantes>

Aplicaciones de CRISPR en tiempos de COVID-19. En Genotipia: https://genotipia.com/genetica_medica_news/crispr-covid-19-coronavirus/

Una técnica experimental diagnostica la COVID-19 en 40 minutos. En Materia Ciencia, *El País*: <https://elpais.com/ciencia/2020-04-21/una-tecnica-experimental-diagnosticala-covid-en-40-minutos.html>

CRISPR y coronavirus. En Genética, Naukas: <https://montoliu.naukas.com/2020/04/03/crispr-y-coronavirus/>



Parte III. Clínica y tratamiento

11. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD COVID-19

Mayte Coiras, Sergio Serrano

8 de mayo de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

Aunque el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 afecta sobre todo a los pulmones, unas de sus principales características es la capacidad de infectar numerosos órganos, y muestra una gran diversidad clínica de síntomas y manifestaciones. Es decir, la COVID-19 puede mostrar muchas caras y, cuando es grave, evolucionar de manera muy distinta. Para tratarla se están utilizando e investigando diferentes fármacos. Por lo que se sabe hasta el momento, el periodo de incubación de la enfermedad es de entre 4 y 14 días después de la exposición al virus, que se introduce en el organismo tras la inhalación de microgotitas que desprende una persona infectada al respirar, hablar, toser o estornudar. En la mayoría de casos los síntomas aparecen cinco días después de la exposición. La gran mayoría de pacientes (en torno al 80%) no tiene síntomas o muestra manifestaciones leves de la enfermedad, y pasa la COVID-19 sin mayores problemas, incluso a veces sin saberlo. Pero en un 20% de casos la enfermedad se agrava y su desarrollo puede provocar diferentes cuadros clínicos.

Si la COVID-19 se agrava surgen problemas pulmonares, que en ocasiones llevan a una fase crítica de la enfermedad, con problemas respiratorios y daños en otros órganos. En un porcentaje pequeño de casos (un 2-3%) la enfermedad provoca la muerte. En la aparición y desarrollo de la COVID-19 hay diversos factores que influyen en el riesgo de cada persona, como la edad, el género, la carga viral, la genética, el ambiente, las enfermedades previas... Se han detectado muchos síntomas de la COVID-19. Entre ellos están fiebre, fatiga, dificultad para respirar, tos seca, dolor de garganta, pérdida de gusto y olfato, dolores musculares y de cabeza... Estos síntomas no siempre aparecen a la vez ni con la misma intensidad. Normalmente, el sistema inmunitario es capaz de controlar el virus antes de que se extienda por el organismo, evitando que llegue a los pulmones.

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 posible falta de oxígeno y aparición de neumonía.
- Problemas en los riñones, incluido el fallo renal agudo.
- Cardiopatías en el corazón: arritmias, trombos, infartos...
- Fallos en el hígado.
- Alteraciones en el sistema digestivo, con náuseas, diarrea, dolor abdominal...
- Aparición de coágulos sanguíneos.
- Problemas neurológicos, desde migrañas y convulsiones a meningitis e ictus.
- Respuesta inmunitaria descontrolada que puede ocasionar un fallo multiorgánico.

Una de las principales preocupaciones es controlar la respuesta inmunitaria que el cuerpo produce cuando se agrava la infección en los pulmones. En la mayoría de casos, la respuesta inmunitaria controla el virus y frena la COVID-19. Pero, a veces, esta respuesta defensiva se descontrola y provoca inflamación, generando un proceso que se conoce como “tormenta de citocinas” que puede provocar el fallo multiorgánico y el fallecimiento del paciente.



La infección por SARS-CoV-2, agente causante de COVID-19, parece tener como diana principal los pulmones, puesto que la neumonía es la manifestación grave que más frecuentemente se asocia a esta enfermedad. Sin embargo, en algunos pacientes el pulmón es solo el [punto de partida hacia una diseminación por otros órganos y tejidos](#), que causa un gran espectro de manifestaciones como son la diarrea, el fracaso renal, la miocardiopatía, el fallo hepático, las derivadas de la predisposición a formar coágulos sanguíneos y la sobreestimulación de la respuesta inmunitaria que puede llevar a un fallo multiorgánico.

La infección por SARS-CoV-2 se produce tras la inhalación de las microgotitas que exhala una persona infectada, cargadas de dicho virus. Una vez entra en el organismo mediante el aire inspirado, el virus puede acceder al interior de las células epiteliales de la mucosa nasal y faríngea a través del receptor ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2).

El periodo de incubación de COVID-19 parece ser de 4 a 14 días después de la exposición al virus, aunque en la mayoría de los casos se producen los primeros síntomas pasados 5 días desde la exposición. Durante este tiempo antes de que aparezcan los síntomas, el virus se multiplica activamente y la persona exhala a su vez microgotitas al hablar y al toser que diseminan el virus.

Los síntomas iniciales de la infección suelen ser fiebre, fatiga, disnea, anorexia, tos seca, dolor de garganta, pérdida de gusto y olfato, rinorrea, malestar general, dolores musculares y dolor de cabeza. Si el sistema inmunitario no es capaz de controlar la diseminación del virus en este momento, el virus podrá acceder a los pulmones donde las células de los alveolos también expresan altos niveles del receptor ACE2, por lo que son muy susceptibles a la infección.

Cuando esto ocurre, por un lado, los alveolos dejan de cumplir su función de realizar el intercambio gaseoso de manera eficaz, por lo que el paciente puede dejar de recibir oxígeno en niveles adecuados. Por otro lado, las células del sistema inmunitario inician una respuesta inflamatoria dentro de los pulmones que se caracteriza por la liberación de grandes cantidades de quimiocinas, cuya función es reclutar células inmunitarias de otras zonas del organismo.

Esto origina inflamación, dando lugar a la producción de líquido y pus que contribuye al desarrollo de la neumonía y a la disminución de los niveles de oxígeno en sangre. Cuando esto sucede, el paciente debe recibir un aporte extra de oxígeno a través de unas gafas nasales o mascarilla y, si su estado se deteriora y evoluciona a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), necesitaría un ventilador mecánico. El SDRA es un síndrome potencialmente mortal que cursa con inflamación y lesión pulmonar. Si en este momento se realiza una radiografía o un escáner del tórax, se pueden observar infiltrados diseminados por los dos pulmones que, una vez realizada la autopsia, evidencia que están formados por fluido compuesto por moco y restos de leucocitos y células pulmonares.

El desarrollo de la enfermedad en cada persona puede explicarse por una [conjunción de diversos factores](#), entre los que se encuentran la edad, el género, la carga viral, la genética, el ambiente, las enfermedades previas... Además de la afectación pulmonar, el virus SARS-CoV-2 puede causar estas otras manifestaciones:



- Alteraciones neurológicas como migraña, confusión, pérdida de consciencia, convulsiones, meningitis, encefalitis o ictus.
- Alteraciones cardiovasculares como arritmias, trombos, endocarditis o infarto de miocardio.
- Alteraciones hepáticas que producen un aumento de transaminasas en sangre.
- Fallo renal agudo, con pérdida de sangre y proteínas por orina, que puede ser debido tanto al efecto directo del virus sobre el tejido renal como a otros efectos sobre el organismo como la hipotensión.
- Modificación del tránsito intestinal, con la aparición de náuseas, diarrea y dolor abdominal, debido a que el virus también puede infectar las células de la mucosa gástrica e intestinal y eliminarse por las heces. Se desconoce hasta el momento si puede transmitirse por vía fecal-oral.
- Pérdida de gusto y olfato por daño en las células nerviosas de la zona nasofaríngea.
- Conjuntivitis.
- Afectación dermatológica con erupciones y urticaria, que aparecen con más frecuencia en casos leves.

Sin duda, la afectación que se considera más grave es la reacción exacerbada del sistema inmunitario que da lugar a un síndrome agudo denominado *tormenta de citocinas*, que es responsable del colapso circulatorio, formación de coágulos intravasculares y fallo multiorgánico catastrófico que ocasiona la muerte del paciente.

La presentación de los [cuadros sintomáticos y clínicos](#) es muy variable y en la mayoría de los casos se trata de manifestaciones leves (estimadas en un 80%). Los pacientes que presentan sintomatología pueden experimentar los siguientes cuadros clínicos, descritos inicialmente por el Centro Chino para la Prevención y el Control de Enfermedades (2020):

- Pacientes con enfermedad grave: presentan sensación de falta de aire, baja oxigenación en sangre y manifestaciones pulmonares a las 24-48 horas del comienzo de los síntomas (14% de los casos).
- Pacientes con enfermedad crítica: desarrollan fallo respiratorio agudo y disfunción multiorgánica (5% de los casos).
- Pacientes con enfermedad fatal y muerte (2,3%).

Entre los principales factores que influyen en la evolución a una forma fatal de la enfermedad están la edad y la presencia de comorbilidades previas, tales como las enfermedades cardiovasculares, especialmente la hipertensión, la diabetes, las enfermedades pulmonares o hepáticas crónicas, el cáncer o la obesidad. Respecto a la edad, COVID-19 se ha descrito en todos los grupos de edad. Según lo observado hasta ahora, los niños suelen ser asintomáticos, mientras que los individuos de mediana edad o más son los que suelen estar más afectados, y son los mayores de 80 años los pacientes que desarrollan formas fatales de la enfermedad.



Otros factores también podrían estar relacionados con una mayor predisposición a una evolución más grave de la enfermedad, como son el sexo masculino o la población negra, aunque esto último se ha determinado en EE.UU. y podría estar más relacionado con factores socioeconómicos.

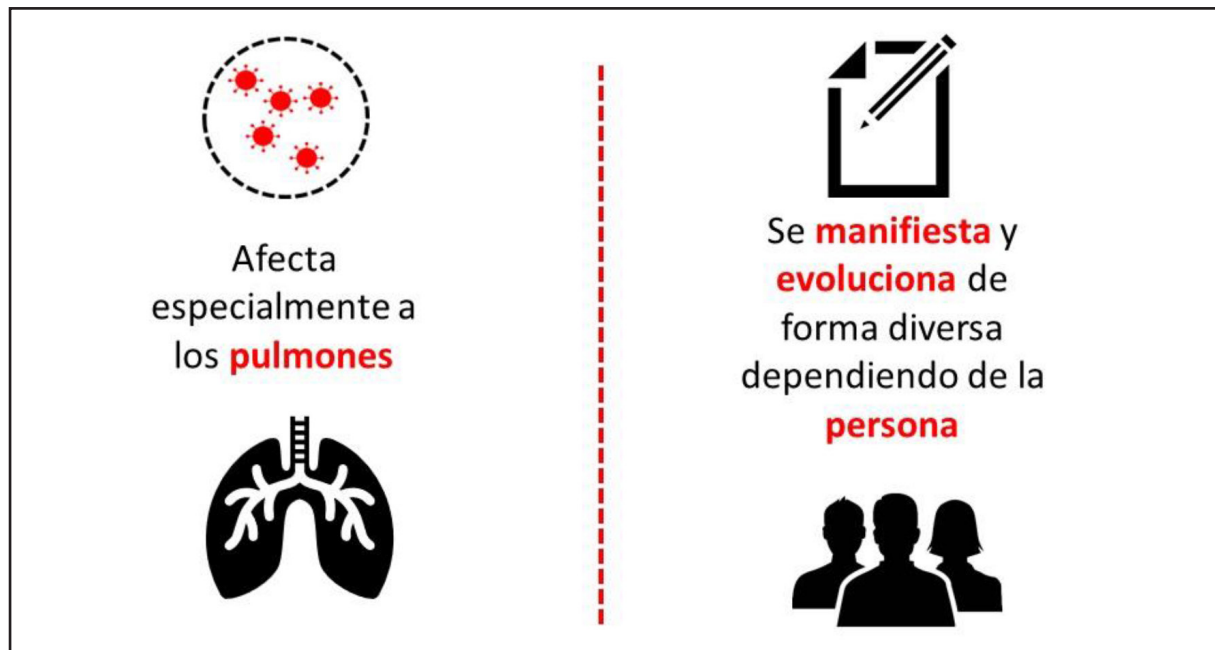
Se han identificado algunos valores de laboratorio como marcadores que ayudan a identificar a los sujetos que van a presentar formas más graves, como son la disminución de los valores de linfocitos o el aumento de la concentración de distintas sustancias en la sangre (lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, ferritina, dímero D, troponina, creatina fosfoquinasa, transaminasas), el aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria o el aumento del tiempo de protrombina. De estos parámetros más asociados con un mal pronóstico se han definido como especialmente relevantes la disminución de los valores de linfocitos y la elevación de la concentración plasmática del dímero D.



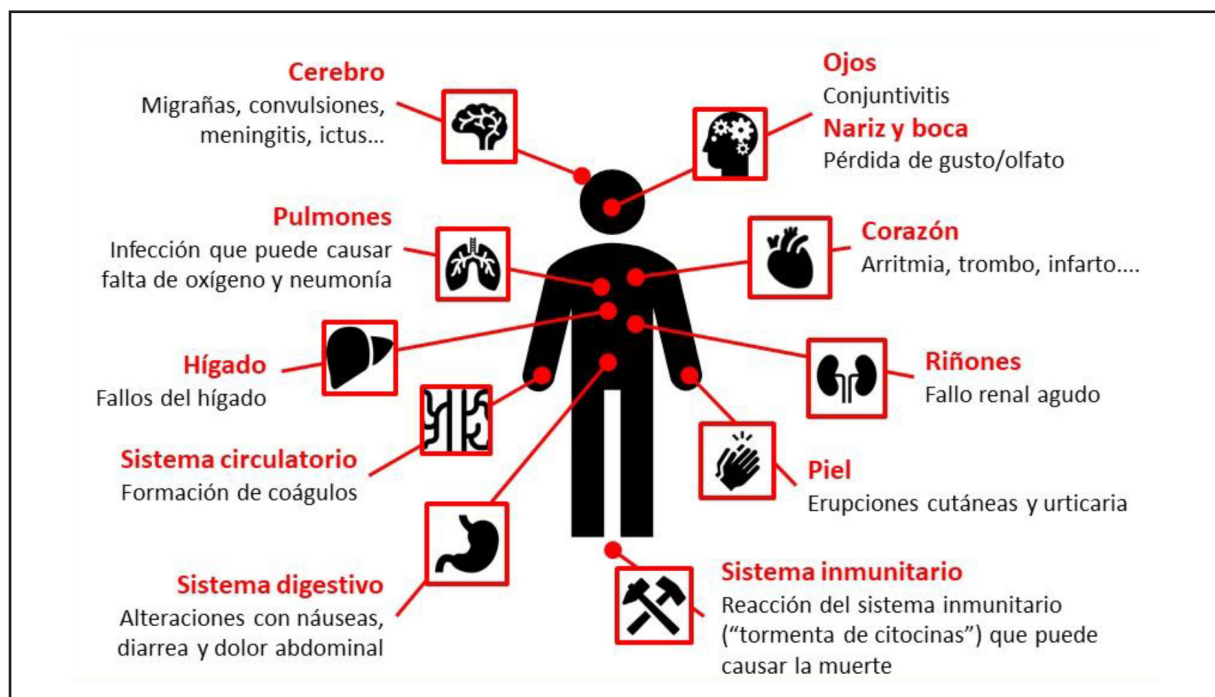
INFOGRAFÍAS

Débora Álvarez

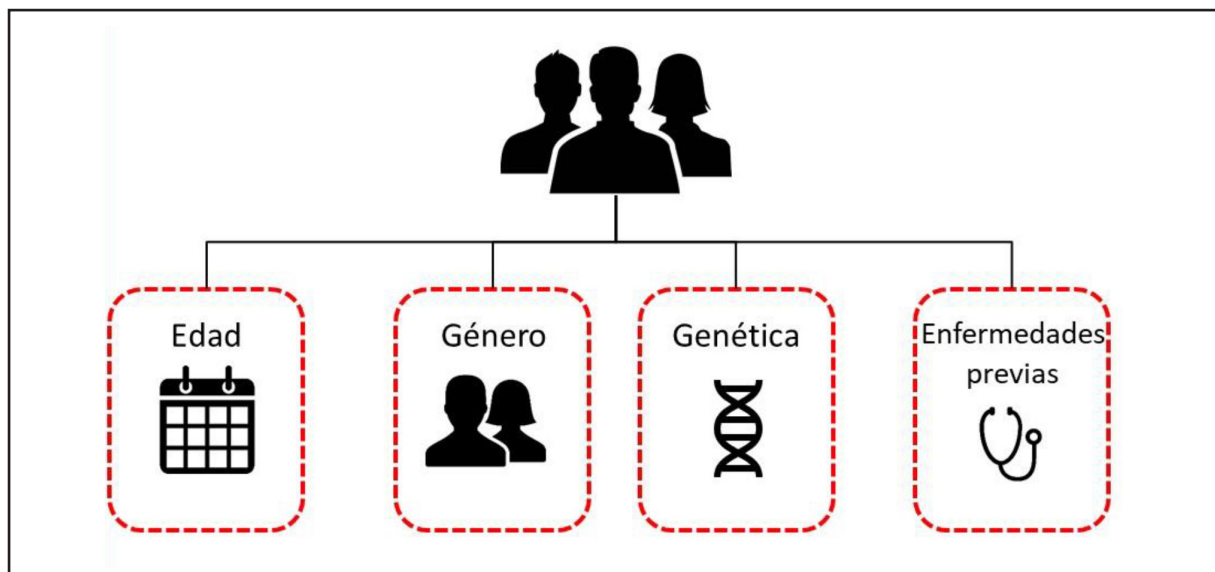
¿Cómo puede afectar clínicamente la COVID-19?



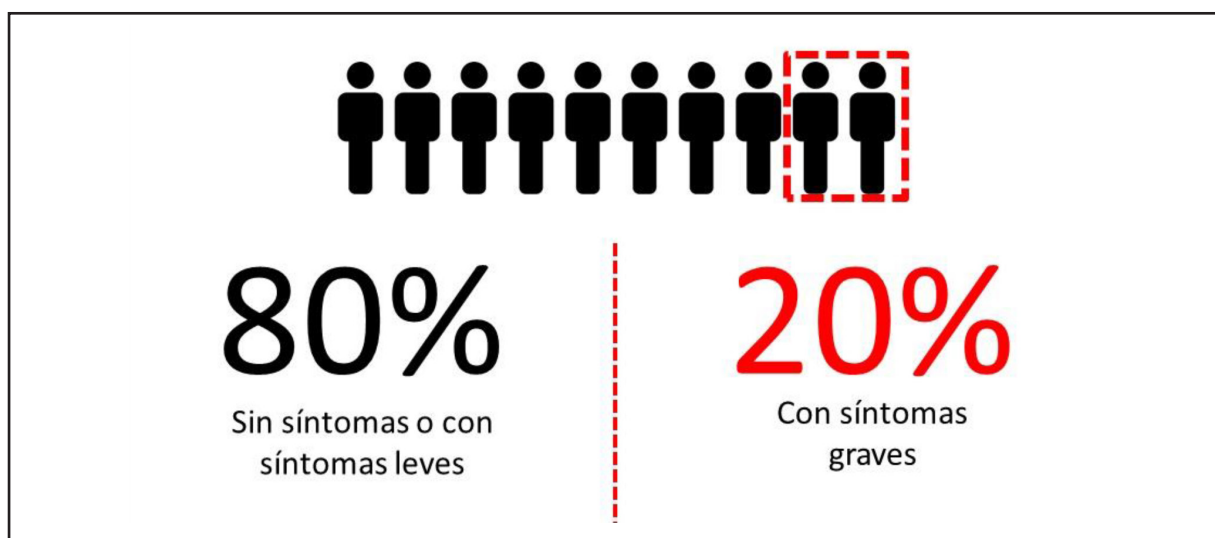
¿Cómo puede afectar la COVID-19?



¿Qué factores influyen en la evolución de la COVID-19?



¿Qué factores influyen en la evolución de la COVID-19?



¿Qué factores influyen en la evolución de la COVID-19?



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
- Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, Liu Q. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):748-55. doi: 10.1093/cid/ciaa243.
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC-Y, Poon RW-S, Tsoi H-W, Kam-Fai Lo S, Chan K-H, Kwok-Man Poon V, Chan W-M, Ip JD, Cai J-P, Cheng VC-C, Chen H, Hui CK-M, Yuen K-Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514-23.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
- Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, Wang L, Chen Y, Liu W, Zhang K, Wu Y, Yang Z, Tao J, Feng J, Liu K, Ye X, Wang R, Zhang X, Zha Y. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1775-81. doi: 10.1093/infdis/jiaa113.
- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:458.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
- Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, Yuehua Z, Hua Z, Ran J, Pengcheng L, Xiangshi W, Yanling G, Aimei X, He T, Hailing C, Chuning W, Jingjing L, Jianshe W, Mei Z. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1547-51. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, Chen L, Liang L, Zhou J, You L, Wu P, Zhang B, Lu Y, Xia L, Huang L, Yang Y, Liu F, Semple MG, Cowling BJ, Lan K, Sun Z, Yu H, Liu Y. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370-1. doi: 10.1056/NEJMc2003717.
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz NG, Lewis J, Baer A, Kawakami V, Lukoff MD, Ferro J, Brostrom-Smith C, Rea TD, Sayre MR, Riedo FX, Russell D, Hiatt B, Montgomery P, Rao AK, Chow EJ, Tobolowsky F, Hughes MJ, Bardossy AC, Oakley LP, Jacobs JR, Stone ND, Reddy SC, Jernigan JA, Honein MA, Clark TA, Duchin JS; Public Health-Seattle and King County, EvergreenHealth, and CDC COVID-19 Investigation Team. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2005-11. doi: 10.1056/NEJMoa2005412.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683.



- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):689-96.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-77. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- 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;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(5):1072-7. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Enlaces de interés

<https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-enigma-del-coronavirus-por-que-unos-lo-sufren-tanto-y-otros-tan-poco>

https://www.vozpopuli.com/altavoz/next/neumonia-coronavirus-ataque-silencioso-sistmico_0_1348665140.html

https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2020-04-24/covid19-enfermedad-sangre-respiratoria_2563655/



12. FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19)

César Pérez Romero

1 de junio de 2020

*** Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

El coronavirus SARS-CoV-2 no afecta a todos por igual. De forma generalizada, las personas mayores sufren más la enfermedad y muestran una peor evolución, mientras que también se ha comprobado que la COVID-19 afecta más a los hombres que a las mujeres, y que en niños y jóvenes la enfermedad se da de manera más leve o asintomática. El estudio de los factores de riesgo relacionados con la COVID-19 lleva ocupando a la comunidad científica y sanitaria desde el inicio de la pandemia.

Además, la incidencia y gravedad se puede relacionar con la presencia de enfermedades crónicas. Las comorbilidades (existencia de otras enfermedades y síndromes previos) pueden explicar buena parte de estas diferencias por edad y sexo, ya que las personas mayores suelen tener más patologías y la incidencia de muchas enfermedades varía entre hombres y mujeres.

Por otro lado, existe la hipótesis de que las divergencias por sexo podrían relacionarse con diferencias en la expresión de un receptor celular denominado ACE2, que es el que permite que el virus entre en las células humanas.

También hay que tener en cuenta otros posibles factores, como el tabaquismo, la obesidad, el funcionamiento del sistema inmunológico o la genética, y que la población socialmente más vulnerable puede verse más afectada.

Entre los posibles factores de riesgo que definen cómo afecta la enfermedad a las personas pueden citarse los siguientes, cuya relación con la COVID-19 aún debe demostrarse y/o estudiarse más en profundidad:

- Enfermedades cardiovasculares (cardiopatías, hipertensión...).
- Diabetes.
- Enfermedades respiratorias crónicas (EPOC).
- Enfermedades renales.
- Cáncer.
- Inmunosupresión (pacientes oncológicos, trasplantados...).
- Enfermedades renales.
- Enfermedades neurológicas (Alzheimer).
- Sobrepeso/obesidad.
- Tabaquismo.

Existe gran interés en la sociedad y en la comunidad científica por conocer qué condicionantes o características de los individuos aumentan o disminuyen su riesgo de padecer COVID-19. Ante una misma exposición al virus, dos personas pueden



desarrollar cuadros clínicos muy diferentes, desde la ausencia total de síntomas a situaciones que requieran cuidados críticos. Determinar qué rasgos de base diferencian a estos pacientes es la vía para conocer los factores de riesgo más importantes.

Se ha observado, tanto en España como en otros países —de distintos continentes—, que hay un mayor número de casos confirmados de COVID-19 entre las mujeres que entre los hombres⁽¹⁻⁴⁾. De forma generalizada, los hombres tienen una peor evolución de la enfermedad que las mujeres (mayor frecuencia de neumonías, mayor gravedad de los síntomas, mayor necesidad de procedimientos invasivos y tratamientos...)⁽⁵⁻⁸⁾, y más riesgo de fallecer^(5,9). Los datos disponibles para España también apuntan en esa dirección.

Una explicación posible a estas diferencias es la mayor presencia de comorbilidades, especialmente las cardiovasculares, pero también las respiratorias, la obesidad o el tabaquismo, que podrían contribuir a su peor evolución. Por otro lado, en algunos contextos —en especial en momentos en los que ha habido poca capacidad de diagnosticar casos—, parte de estas diferencias podrían estar influidas por la mayor proporción de mujeres en el sector sanitario, más expuesto al virus que la población general.

También hay autores que plantean, como hipótesis alternativa, que las diferencias por sexo pueden estar relacionadas con diferencias en la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), puerta de entrada del SARS-CoV-2 en las células humanas⁽¹⁰⁾.

Por edad, en los niños y jóvenes la enfermedad parece cursar con más frecuencia de manera asintomática o leve⁽¹⁾, mientras que los cuadros de COVID-19 clínicamente detectables se presentan especialmente a la gente de mayor edad. El número de casos confirmados en menores de 30 años es reducido, y las personas ancianas tienen un riesgo mayor de desarrollar neumonía, así como de fallecer^(1,5,11-14). Es plausible que esto, en parte, se deba también a la mayor frecuencia de comorbilidades que favorezcan la progresión de la enfermedad.

Además de la edad y el sexo, como estábamos comentando, se ha visto que en los casos de COVID-19 hay mayor prevalencia de enfermedades crónicas que en la población general. Estas enfermedades son principalmente patologías que afectan al sistema cardiovascular, como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria o la diabetes mellitus (DM)⁽¹⁵⁾.

Enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus

Los pacientes que tienen alguna enfermedad cardiovascular crónica suelen presentar una peor evolución de sus parámetros respiratorios (es decir, sus pulmones requieren mayor cantidad de oxígeno y de soporte respiratorio para contrarrestar los efectos del virus)^(7,16,17). En este grupo son más frecuentes el desarrollo de neumonía y la muerte⁽¹⁾. Los pacientes hipertensos están incluidos en este grupo de casos; se ha observado cómo la hipertensión arterial agrava el curso de la enfermedad^(6,7,17). Lo mismo puede decirse de los pacientes diabéticos, que requieren más frecuentemente



ingreso en UCI debido a su evolución clínica^(7,14,16), y que tienen más probabilidad de morir^(11,14).

Gran parte de los fundamentos biológicos de estos factores de riesgo observados versan sobre el ya mencionado receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 y sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona en su conjunto. A respecto de esto, se ha mencionado la sobreexpresión de ACE2 en los pacientes con **hipertensión arterial** o **diabetes mellitus** para justificar el riesgo aumentado en estos pacientes⁽¹⁸⁾. Igualmente, la presencia de receptores de ACE2 en miocardio o endotelio explica el daño miocárdico por el virus y la mayor susceptibilidad de los pacientes con cardiopatías⁽¹⁹⁾.

Enfermedades respiratorias crónicas

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está también sobrerrepresentada en los casos graves⁽¹⁵⁾. Es decir, los pacientes que presentan enfermedades respiratorias crónicas suelen tener una peor progresión de la infección por SARS-CoV-2^(16,17,20,21), que además tiene en estos casos más probabilidad de ser mortal⁽¹¹⁾. También en España, los pacientes de COVID19 con patologías respiratorias tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía y de fallecer⁽¹⁾.

Además de reiterar aspectos biológicos compatibles con factores anteriores, algunos autores han postulado que la clínica respiratoria del COVID-19 podría ser en ocasiones indistinguible de otras exacerbaciones de estos pacientes, lo que llevaría al retraso diagnóstico y a una peor evolución⁽²²⁾.

Enfermedades renales

El riñón ha sido considerado desde el inicio de la pandemia como un órgano potencialmente afectado en la enfermedad COVID-19. Este órgano tiene receptores para ACE2 y es el principal implicado en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, un sistema fisiológico que regula, entre otros fenómenos, la presión arterial. Por ello, es factible que una función renal disminuida de base (como ocurre en los pacientes con enfermedad renal crónica) empeore el pronóstico de los pacientes.

Los datos que se disponen en España no encuentran una prevalencia de enfermedad renal crónica preexistente mayor entre los casos de COVID-19 que en la población general⁽¹⁵⁾, aunque el fallo renal agudo (la alteración severa de la función renal en horas o días), que es una de las complicaciones graves más frecuentes en la COVID-19⁽²³⁾, se da en un 5,2% de los casos registrados, principalmente en hombres⁽¹⁾. Este hecho ha sido corroborado en estudios recientes, que observan mayor letalidad tanto en pacientes con peor función renal al ingreso como en aquellos que presentan fallo renal agudo durante la evolución⁽²⁴⁾.



Cáncer

En relación con el cáncer, también parece haber más mortalidad por COVID-19 en estos enfermos que en la población general⁽¹⁵⁾. Se ha encontrado una sobrerrepresentación de pacientes oncológicos entre los hospitalizados por COVID-19 en China; estos pacientes además presentaban una peor evolución —definida como ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o fallecimiento—, especialmente en aquellos con cirugía o quimioterapia reciente⁽²⁵⁾.

No obstante, algunos autores han juzgado estos hallazgos como insuficientes para postular que el cáncer agrava la infección por SARS-CoV-2, en parte por el bajo número de pacientes analizados⁽²⁶⁾. En un estudio que solo incluía pacientes con tumores hematológicos se observó una mayor letalidad por COVID-19 en estos respecto a un grupo control de profesionales sanitarios hospitalizados⁽²⁷⁾. Aunque los autores encontraron que ambos grupos eran comparables para algunas variables basales, es posible que puedan existir otras diferencias de salud de partida entre un paciente con un tumor hematológico y una persona en edad y condiciones para trabajar que no hayan considerado.

Enfermedades neurológicas

En los datos nacionales se observa una sobrerrepresentación de los enfermos de Alzheimer entre los fallecidos⁽¹⁵⁾. Esto podría explicarse por el hecho de que las personas con Alzheimer son generalmente sujetos de edad avanzada, y la propia edad ya aumenta el riesgo de padecer COVID-19. Por otra parte, la enfermedad cerebrovascular, como otras que afectan al sistema cardiovascular, se ha descrito como factor de riesgo independiente de la progresión del COVID-19 (los casos que han padecido un ictus en el pasado tienen más dificultad para superar la enfermedad)⁽¹⁶⁾.

No existe demasiada evidencia sobre el riesgo que otras enfermedades neurológicas suponen. No obstante, algunos autores han aportado algunas ideas en función del conocimiento previo sobre estas patologías, como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson⁽²⁸⁾.

Sobrepeso/obesidad

En un análisis de casos hospitalizados en China, las personas que requirieron cuidados críticos tenían un índice de masa corporal (IMC) significativamente mayor que los que no necesitaron ingresar en UCI⁽²⁹⁾. Resultados similares se han observado en la ciudad de Nueva York, donde la obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de ser hospitalizado y de requerir ingreso en UCI, riesgo aún mayor en casos de obesidad grave (IMC superior a 35)⁽³⁰⁾, y en Francia, donde el efecto de la obesidad sobre la necesidad de recibir ventilación mecánica se mantiene al ajustar por edad,



diabetes e hipertensión arterial (es decir, la mayor dificultad respiratoria se debe a la propia obesidad y no a otras enfermedades que con frecuencia la acompañan)⁽³¹⁾.

El riesgo aumentado en los pacientes obesos se ha atribuido a sus niveles aumentados de citocinas proinflamatorias (que agravaría los fenómenos de hiperinflamación que se han asociado con el virus) y a su alteración basal de los volúmenes respiratorios debida a factores mecánicos⁽³²⁾.

Tabaquismo

Existe controversia en relación a si los fumadores presentan una peor evolución de la infección por SARS-CoV-2. Se ha achacado la influencia del tabaquismo a su daño sobre la mucosa respiratoria y a que predispone a la aparición de infecciones⁽³³⁾. Una revisión sistemática muestra que los fumadores podrían tener más riesgo de ingreso en UCI o de necesidad de ventilación mecánica⁽³³⁾, mientras otra revisión, realizada con estudios muy similares, no encuentra asociación significativa estadísticamente⁽³⁴⁾. Sorprendentemente, algunos trabajos apuntan hacia una menor incidencia de la enfermedad⁽³⁵⁾.

Esta controversia refleja que el volumen de pacientes incluidos es pequeño y que el conocimiento de la enfermedad aún es limitado. A priori, el daño pulmonar causado por el tabaco podría empeorar la respuesta frente a la enfermedad en estos pacientes, pero, como se ha dicho, la cuestión aún necesita más investigaciones. La Sociedad Española de Epidemiología ha sacado recientemente un [comunicado](#) al respecto, en el que revisa las evidencias sobre esta polémica cuestión, desaconseja de nuevo el uso del tabaco y pide cautela con estos hallazgos contradictorios.

Inmunosupresión

En la comunidad científica está suscitando gran interés el papel del sistema inmunitario en la infección por SARS-CoV-2, pues a la vulnerabilidad propia del paciente inmunodeprimido se contraponen la hiperactivación inmune, responsable frecuentemente del agravamiento de la enfermedad^(36,37). Hasta el momento no se ha descrito un mayor riesgo en pacientes trasplantados^(38,39). En un grupo de pacientes con COVID-19 y una enfermedad reumatológica de base tratada con inmunosupresores no se describió peor evolución que en la población general, aunque el número de pacientes estudiados era reducido⁽⁴⁰⁾.

Respecto a la inmunosupresión como factor de riesgo, cabe decir que engloba cuadros de muy diversos niveles de gravedad y de muy distinta etiología. Aunque no existe evidencia sólida que sustente un mayor riesgo en pacientes inmunodeprimidos, no puede concluirse que este no exista. Además, el riesgo aumentado descrito para otras patologías podría tener relación con un estado de inmunosupresión secundario (por ejemplo, el comentado en referencia a los tumores hematológicos).



Por último, cabe remarcar que estos factores de riesgo son coherentes con los descritos en otras epidemias por otros tipos de coronavirus humanos (virus de estructura molecular similar al SARS-CoV-2). El sexo masculino y la edad se identificaron como factores de riesgo en la epidemia por SARS⁽⁴¹⁾, y la diabetes, la enfermedad coronaria y el tabaquismo activo, en la provocada por MERS-CoV⁽⁴²⁾.

En todo caso, la aparición de la enfermedad COVID-19 es aún reciente, y queda mucho por saber. Futuros estudios permitirán conocer mejor qué más factores influyen en la evolución y pronóstico de esta patología.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informes COVID-19 [Internet]. [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
2. Coronavirus: gender ratio in France 2020 [Internet]. Statista. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1102878/infections-coronavirus-sex-france/>
3. Sweden: coronavirus cases by gender 2020 [Internet]. Statista. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1107869/number-of-coronavirus-cases-in-sweden-by-gender/>
4. KCDC. KCDC [Internet]. KCDC. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.cdc.go.kr>
5. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, Shi J, Zhou M, Wu B, Yang Z, Zhang C, Yue J, Zhang Z, Renz H, Liu X, Xie J, Xie M, Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-8. Published online 2020 Apr 12. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. [Citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152876/>
6. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020;24(1):108. doi: 10.1186/s13054-020-2833-7.
7. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Epub 2020 Apr 23. [Citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320302346>
8. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451-3. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
9. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, Wei J, Gong Z, Zhou C, Yu H, Yu M, Lei H, Cheng F, Zhang B, Xu Y, Wang G, Dong W. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):767-72. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012. Epub 2020 Apr 15. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30217-2/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30217-2/abstract)
10. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2948. doi: 10.3390/ijms21082948.
11. Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020;2(8):113-22.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
13. Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1472-4. doi: 10.1007/s00134-020-06047-w.
14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Documentos técnicos para profesionales - Coronavirus [Internet]. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
16. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6049-6057. doi: 10.18632/aging.103000. Epub 2020 Apr 8. [Citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.aging-us.com/article/103000/text>
17. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.



18. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
19. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoﬀ D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
20. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020.03.15.20035360; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.15.20035360>.
21. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098485/>
22. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, Deng Y, Lin S. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:1915-21. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25889>.
23. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308-310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7.
24. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
25. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
26. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):e180. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9.
27. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, Wu D, Liang B, Lu X, Ma Y, Li L, Wang H, Chen Z, Li Q, Gale RP. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia.* 2020;34:1637-45. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0836-7>
28. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020;94(22):959-69. doi: 10.1212/WNL.00000000000009566.
29. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, He MA, Cheng LX, Huang K, Zeng QT. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(6):450-5. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
30. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):896-7. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
31. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195-9. doi: 10.1002/oby.22831.
32. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1005. doi: 10.1002/oby.22818.
33. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20. Published 2020 Mar 20. doi:10.18332/tid/119324. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.journalssystem.com/tid/COVID-19-and-smoking-A-systematic-review-of-the-evidence,119324,0,2.html>
34. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* 2020;75:107-8. doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.014.
35. Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol.* 2020;343(1):33-39. doi: 10.5802/crbio.18. [Citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.qeios.com/read/FXGQSB>
36. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.



37. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet*. 2020;395(10230):1111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30691-7.
38. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26(6):832-4. doi: 10.1002/lt.25756.
39. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, Peruzzi L, Riella LV, Cravedi P, Maggiore U. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1941-3. Epub 2020 Apr 12. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.15891>
40. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
41. World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2003. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863>
42. Hui DS, Azhar EI, Kim Y-J, Memish ZA, Oh M-D, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(8):e217-27.

Enlaces de interés

El enigma del coronavirus: por qué unos lo sufren tanto y otros tan poco. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-enigma-del-coronavirus-por-que-unos-lo-sufren-tanto-y-otros-tan-poco>

¿Por qué muchos pacientes se curan y especialmente los ancianos no? En The Conversation: <https://theconversation.com/por-que-muchos-pacientes-se-curan-y-especialmente-los-ancianos-no-134932>

Los pacientes de Wuhan revelan los factores de riesgo de morir por coronavirus. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-pacientes-de-Wuhan-revelan-los-factores-de-riesgo-de-morir-por-coronavirus>

¿Por qué la COVID-19 puede llegar a ser mortal en unas personas y en otras no causar síntomas? En Next Ciencia: https://www.vozpopuli.com/altavoz/next/COVID19-llegar-mortal-personas-sintomas_0_1348366661.html

¿Puede una sola enzima explicar por qué el coronavirus mata a más hombres que a mujeres? En Materia Ciencia, *El País*: <https://elpais.com/ciencia/2020-05-17/puede-una-sola-enzima-explicar-por-que-el-coronavirus-mata-mas-a-hombres-que-a-mujeres.html>



13. PROBLEMAS DE INMUNOCOAGULACIÓN Y TROMBOS EN PACIENTES CON COVID-19

Mayte Coiras, María del Mar Meijón Ortigueira, Víctor Jiménez Yuste

16 de junio de 2020

*** Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

La infección por coronavirus SARS-CoV-2 puede causar diversas manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran trastornos en la coagulación de la sangre, denominados “coagulopatía asociada a COVID-19”. Este cuadro genera un [estado protrombótico](#) debido a la lesión de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, bien por efecto directo del propio virus, bien a través de una reacción inflamatoria en respuesta a proteínas del complemento o mediadores de la respuesta inmune.

Entre las posibles consecuencias clínicas de este proceso destaca la potencial aparición de trombosis, entre las que se incluyen principalmente la embolia pulmonar o la trombosis venosa profunda.

Debido a esto es importante realizar una valoración integral de los pacientes considerando sus antecedentes personales y familiares, e identificando patologías de base tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes u obesidad, que favorecen la aparición de eventos trombóticos. Esta información debe correlacionarse con los parámetros clínicos, analíticos y radiológicos para optimizar en la medida de lo posible el [tratamiento](#) y el seguimiento en estos pacientes.

El empleo de la [profilaxis antitrombótica](#) debe ser valorado considerando el riesgo trombótico y hemorrágico en cada paciente, así como los factores de riesgo asociados; es importante además realizar una adecuada monitorización en estos casos.

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2, agente causante de COVID-19, produce una gran variedad de cuadros clínicos; entre ellos se incluyen lo que se ha denominado como coagulopatías asociadas a COVID-19⁽¹⁾. Estas coagulopatías conducen, en muchos casos, al desarrollo de estados protrombóticos que son consecuencia de la desregulación de distintos factores y mecanismos biológicos que intervienen en la coagulación. Estos procesos son similares a los que ocurren en la coagulopatía intravascular diseminada, una enfermedad producida por la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6) que se produce debido a la liberación de endotoxinas durante infecciones sistémicas bacterianas.

Fisiopatología del estado protrombótico por COVID-19

En condiciones normales, cuando se produce daño vascular se forma un tapón plaquetario mediante la adhesión y agregación de las plaquetas. Esto ocasiona la



activación del proceso de coagulación y la generación de trombina, una enzima de la sangre que transforma el fibrinógeno en fibrina. Como consecuencia, se forma una malla que se incorpora al tapón plaquetario previamente formado, que da lugar a la generación de un coágulo, que se elimina a continuación gracias a la acción del sistema fibrinolítico. Todo este proceso está firmemente regulado por múltiples mecanismos que previenen la activación inespecífica de la coagulación en ausencia del daño de las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

En los pacientes con COVID-19, la lesión de las células endoteliales de los vasos sanguíneos puede producirse por el efecto directo del virus, por una reacción inflamatoria en respuesta a proteínas del complemento⁽²⁾ o por la presencia de mediadores de la respuesta inmune, como son las citocinas y las interleucinas⁽³⁾. Por tanto, se pueden destacar dos mecanismos fundamentales que explicarían la formación de trombos en pacientes con COVID-19:

1. El efecto directo de SARS-CoV-2 sobre las células endoteliales parece deberse a su capacidad de unirse al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2R), que se localiza en alta densidad en las células endoteliales de las venas y arterias de todos los tejidos⁽⁴⁾.
2. La respuesta exacerbada del sistema inmunitario ante la presencia del virus durante el síndrome de distrés respiratorio agudo, característico de la infección por SARS-CoV-2, puede inducir un proceso de inmunotrombosis caracterizado por un desequilibrio entre la coagulación y la inflamación que genera depósitos de fibrina en los alveolos y en los capilares pulmonales⁽⁵⁾.

Cuando se produce el daño endotelial en presencia de SARS-CoV-2 se generan cantidades masivas de trombina, con pérdida de la capacidad reguladora de la coagulación. Además, se induce una activación concomitante de un proceso inflamatorio mediado por mecanismos de inmunidad innata y otros factores, como eritrocitos, leucocitos y diferentes proteínas plasmáticas. Esta descompensación en los mecanismos reguladores de la coagulación se traduce en el aumento en la generación de fibrina y en la alteración de la fibrinólisis, que son finalmente responsables del incremento del riesgo trombótico en pacientes con COVID-19.

La fase inicial de las coagulopatías asociadas a COVID-19 se caracteriza fundamentalmente por el aumento en los niveles plasmáticos de dímero D y productos de degradación del fibrinógeno^(6,7). Las alteraciones en el tiempo de la proteína protrombina, en el tiempo parcial activado de la enzima tromboplastina y en el recuento de plaquetas son menos frecuentes en estas presentaciones iniciales. Otros hallazgos descritos, aunque inespecíficos, son el incremento en los niveles del factor VIII de coagulación y del factor von Willebrand⁽⁸⁾.

Desarrollo de eventos trombóticos durante la infección por SARS-CoV-2

Entre las consecuencias clínicas más frecuentes de la activación de la coagulación en los pacientes con COVID-19 destaca la potencial aparición de enfermedad tromboembólica venosa, que incluye principalmente la embolia pulmonar y, en



menor grado, la trombosis venosa profunda^(9,10). Los pacientes con mayor riesgo de padecer estas complicaciones son aquellos que presentan algunas patologías de base como obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión o diabetes.

Se han observado también algunos casos de trombosis arterial con afectación del sistema nervioso central, como es el accidente cerebrovascular isquémico agudo⁽¹¹⁾, así como un aumento en eventos isquémicos de los miembros inferiores en pacientes mayores de 75 años infectados con SARS-CoV-2 que tuvieron que someterse a procedimientos quirúrgicos de revascularización⁽¹²⁾.

El desarrollo de eventos trombóticos durante el curso de la enfermedad COVID-19 puede afectar negativamente a la evolución de la enfermedad. Por ello, tanto en el paciente ambulatorio como en el paciente con criterios de ingreso debe realizarse una valoración integral e individualizada que considere los siguientes parámetros:

- Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica venosa.
- Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial.
- Existencia de trombofilia biológica conocida.
- Intervención quirúrgica reciente.
- Gestación.
- Terapia hormonal sustitutiva, toma de anticonceptivos hormonales combinados.
- Nivel de gravedad de infección COVID-19, con base en parámetros clínicos y analíticos.

Manejo del estado protrombótico en pacientes con COVID-19

Los pacientes hospitalizados por COVID-19, en especial los que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos, presentan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa, por lo que precisan recibir profilaxis anticoagulante y, en determinadas ocasiones, tratamiento antitrombótico a dosis terapéuticas.

La instauración del tratamiento anticoagulante, en ausencia de contraindicaciones, debe realizarse de forma precoz y valorando el potencial riesgo trombótico y hemorrágico. El paciente debe ser monitorizado a lo largo de todo el periodo de hospitalización, por si fuera necesario realizar un ajuste del tratamiento de manera individualizada. Esto sucede con pacientes que presenten alteraciones en la función renal, pacientes que tengan complicaciones hemorrágicas o trombóticas, o pacientes con un diagnóstico de trombocitopenia inducida por el tratamiento con anticoagulantes como la heparina.



Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19

En la actualidad no existe un esquema validado específico para la profilaxis antitrombótica en estos pacientes, y se opta por el seguimiento de las guías clínicas desarrolladas para la profilaxis convencional de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente hospitalizado. Para ello se tiende a individualizar un tratamiento preventivo en aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo trombótico, de acuerdo con las pautas indicadas por algunas sociedades científicas y centros de referencia en trombosis y hemostasia⁽¹³⁾.

Uno de los principales fármacos que se utilizan para el tratamiento preventivo de la enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19 es la heparina de bajo peso molecular que, además de reducir el riesgo de tromboembolia venosa⁽¹⁴⁾, parece tener propiedades antiinflamatorias que podrían ser beneficiosas en el contexto de la inmunotrombosis desarrollada.

Las recomendaciones sobre la continuación de la profilaxis tras el alta hospitalaria serán variables según la necesidad del paciente de permanecer inmovilizado, presentar restricciones en la deambulación o persistencia de los factores de riesgo trombótico.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Ante sospecha clínica de enfermedad tromboembólica durante el ingreso, se recomienda confirmación mediante distintas pruebas de imagen y posterior inicio de anticoagulación a dosis terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40. doi: 10.1182/blood.2020060000.
2. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
3. Begbie M, Notley C, Tinlin S, Sawyer L, Lillicrap D. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):216-22.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
5. Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*. 2017;93(3):212-25.
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
7. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, Falco M, Albano G, Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-51. doi: 10.1111/jth.14854.
8. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Apr 3:1-4. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8.
9. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, Frank S, Turek D, Willi N, Pargger H, Bassetti S, Leuppi JD, Cathomas G, Tolnay M, Mertz KD, Tzankov A. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134.
10. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77. doi: 10.7326/M20-2003.
11. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
12. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, Ferrandina C, Fossati A, Conti E, Bush RL, Piffaretti G. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1864-72.
13. <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
14. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S, Nadkarni GN. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.

Enlaces de interés

La 'misteriosa' proliferación de trombos en los pacientes con COVID-19. En The Conversation: <https://theconversation.com/la-misteriosa-proliferacion-de-trombos-en-los-enfermos-de-covid-19-137515>

Los anticoagulantes pueden mejorar la supervivencia en las hospitalizaciones por COVID-19. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-anticoagulantes-pueden-mejorar-la-supervivencia-en-las-hospitalizaciones-por-COVID-19>



14. NECESIDAD DE ENCONTRAR FÁRMACOS FRENTE A LA ENFERMEDAD COVID-19

Mayte Coiras, José Alcamí

16 de abril de 2020 (revisado el 16 de noviembre de 2020)

*** Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza

El hallazgo de fármacos que permitan mejorar el tratamiento de la enfermedad COVID-19 es una de las máximas prioridades actuales de la comunidad científica, ya que la búsqueda y hallazgo de una vacuna podría prolongarse al menos un año. Sin cura conocida aún para la enfermedad y sin un tratamiento específico que haya demostrado eficacia, hay diversas estrategias terapéuticas sobre la mesa y numerosos ensayos clínicos para explorar posibles soluciones.

Las diferentes opciones farmacológicas que se están manejando tienen en cuenta que el desarrollo de la enfermedad puede dividirse en tres fases: una primera en la que el virus infecta la boca, la faringe y las fosas nasales; una segunda en la que afecta a los pulmones, y una tercera en la que la afectación pulmonar es tan grave que el paciente necesita soporte respiratorio. Las dos primeras fases se están tratando con diferentes fármacos antivirales que tratan de frenar la expansión del virus, mientras que en la tercera se trata de combatir con otro tipo de fármacos ante una respuesta “exagerada” del sistema inmunitario del paciente, caracterizada por un proceso que se conoce como “tormenta de citocinas”.

Los objetivos terapéuticos se mueven entre el corto y el medio-largo plazo. Entre las estrategias a corto plazo se encuentra la denominada como reposicionamiento, es decir, el uso contra el SARS-CoV-2 de fármacos que ya están aprobados para tratar otras enfermedades. Otra de las estrategias consiste en investigar en ensayos clínicos moléculas que ya están siendo estudiadas, pero que aún no han sido aprobadas al no haber acabado su fase de investigación. Más a largo plazo, se está intentando localizar nuevos fármacos, algo para lo que es necesario conocer mejor la biología del virus y las dianas celulares contra las que dirigir los medicamentos.

Entre los fármacos con lo que ya se está tratando a los pacientes, que aún no han confirmado su eficacia pero que sí se consideran seguros, están los siguientes:

- Lopinavir y ritonavir, utilizados contra el VIH/sida.
- Cloriquina e hidroxiquina, utilizados contra la malaria y algunas enfermedades autoinmunes como el lupus.
- Interferones beta 1b y alfa 2b, que modulan la respuesta del sistema inmunitario y que se utilizan tratar patologías como la esclerosis o la hepatitis.
- Anticuerpos monoclonales como tozilizumab y sarilumab, empleados para tratar la artritis reumatoide.
- Inhibidor de la ARN polimerasa remdesivir, utilizado contra el Ébola.

Todos ellos se están empleando en solitario o con diferentes combinaciones y, de forma paralela, también se están estudiando en ensayos clínicos para conocer mejor su posible eficacia contra el SARS-CoV-2.



Otras posibles soluciones terapéuticas aún no se emplean en pacientes y únicamente se están analizando en ensayos clínicos. Entre estas están, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales eculizumab, camrelizumab y leronlimab, el inhibidor de la proteasa danoprevir y el antiviral favipiravir, entre otros.

La comunidad científica trata de lograr con todas estas vías la suficiente evidencia para incluir las opciones más eficaces en guías y protocolos que establezcan los mejores tratamientos contra la COVID-19.

La obtención de una vacuna frente al nuevo coronavirus SARS-Cov-2 responsable de la pandemia COVID-19 requiere un periodo de tiempo no inferior a un año. Por ese motivo es necesario y urgente la búsqueda de fármacos para el tratamiento de los pacientes hasta que una vacuna eficaz y universal esté disponible.

Sin embargo, el desarrollo de un nuevo fármaco es también un proceso largo y costoso. Ante la urgencia de conseguir medicaciones, se han desarrollado distintas estrategias. En este informe se recogen las estrategias propuestas y se hace un listado de los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de los pacientes, tanto los que figuran en guías terapéuticas como los que se encuentran en valoración en el contexto de ensayos clínicos.

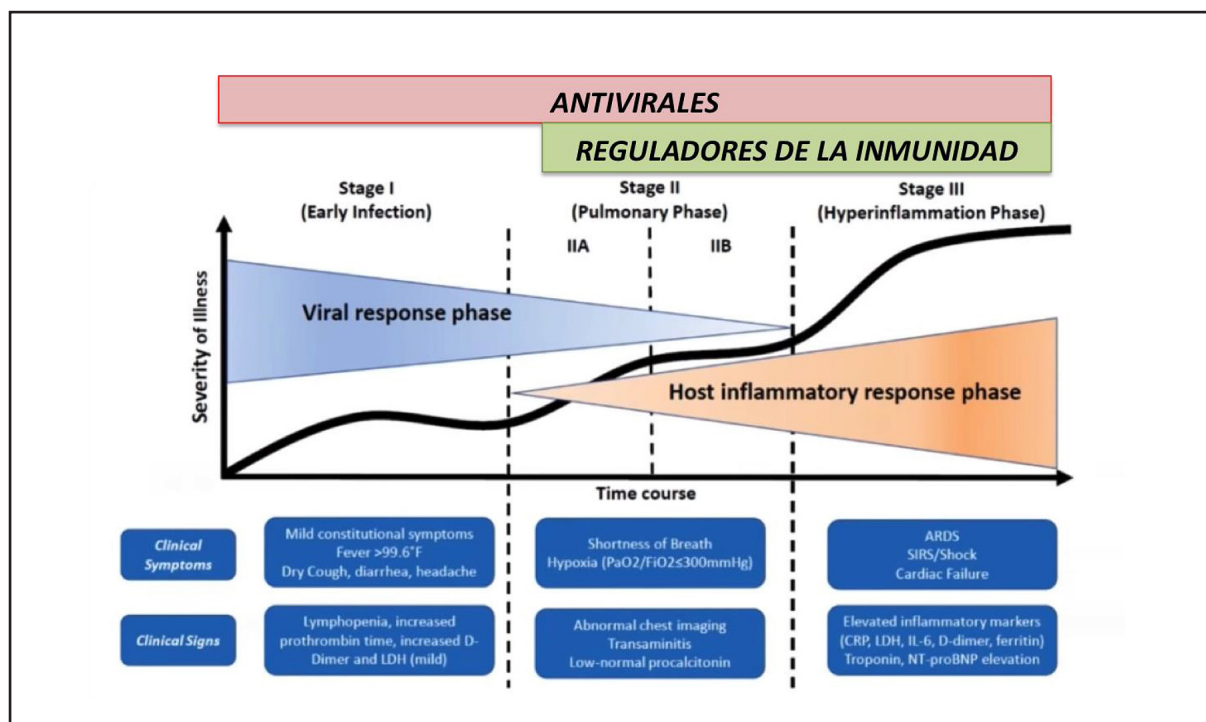
Para justificar la utilización de las distintas familias de fármacos es importante señalar que los datos clínicos indican que en la infección por SARS-CoV-2 existen tres fases: una primera fase en que el virus infecta el tracto respiratorio superior —boca, faringe y fosas nasales— y una segunda fase de infección del tracto respiratorio inferior —pulmones—; en estas fases lo importante sería utilizar antivirales que impidieran la replicación y la extensión del virus. Pero existe en algunos casos —los más graves— una tercera fase de lesiones pulmonares muy importantes que requieren soporte respiratorio. Es en esta etapa en la que se produce la denominada “tormenta de citocinas”, y en la que parece que, además de la destrucción mediada por el virus, existe un daño provocado por una respuesta inmune “exagerada” que agrava la enfermedad. En esta fase se utilizan fármacos que intentan frenar el círculo vicioso de la tormenta de citocinas (**Figura 1**).

Estrategias a corto plazo

1. Utilizar los mismos fármacos que se utilizaron en la epidemia de SARS en 2003⁽¹⁻³⁾ y valorar su actividad frente al nuevo virus en ensayos *in vitro*⁽⁴⁾. Algunos de estos fármacos se han utilizado durante la epidemia de COVID-19 en China y se encuentran recomendados en las guías de este país⁽⁵⁾. Estos fármacos se consideran como posibilidad en las guías españolas, aunque no existe un grado de evidencia que permita una recomendación firme de los mismos⁽⁶⁾.
2. Desarrollar una estrategia de “reposicionamiento de fármacos”. En esta estrategia, fármacos comerciales o en fase de investigación frente a otra enfermedad se ensayan frente a la nueva patología. Esta selección se hace en función de:



Figura 1 Estrategias de tratamiento de COVID-19



Siddiqui HK, Mehra MR. J Heart Lung Transplant. 2020. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012

- Datos clínicos previos frente a patologías similares: Ébola, gripe.
- Mecanismo de acción del fármaco: inhibidores de proteasa o polimerasas virales.
- Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad: potenciar la respuesta inmune o bloquear los efectos tóxicos de citosinas.

Estrategias a medio plazo

Mediante estos abordajes se persigue identificar “nuevos fármacos” potencialmente activo frente a SARS-CoV-2. Se incluyen:

- Estrategias de cribado de compuestos *in vitro* a partir de quimiotecas y librerías de compuestos⁽⁷⁾.
- Estrategias de cribado *in silico*, modelando las proteínas del virus y diseñando fármacos que las bloqueen^(8,9).
- Estrategias de biología de sistemas identificando las proteínas celulares que interaccionan con SARS-CoV-2 y buscar qué fármacos existen frente a estas dianas celulares que puedan bloquear la replicación de SARS-CoV-2⁽¹⁰⁾.



Principales tratamientos disponibles para el manejo de COVID-19

Entre [los fármacos](#) con los que ya se está tratando a los pacientes de COVID-19, que aún no han confirmado su eficacia, pero que sí se consideran seguros, están los siguientes:

- Lopinavir y ritonavir, utilizados contra el VIH/sida.
- Cloriquina e hidroxiclороquina, utilizados contra la malaria y algunas enfermedades autoinmunes como el lupus.
- Interferones beta 1b y alfa 2b, que modulan la respuesta del sistema inmunitario y que se utilizan tratar patologías como la esclerosis o la hepatitis.
- Anticuerpos monoclonales como tozilizumab y sarilumab, empleados para tratar la artritis reumatoide.
- Inhibidor de la ARN polimerasa remdesivir, utilizado contra el Ébola.

Todos ellos se están empleando en solitario o con diferentes combinaciones y, de forma paralela, también se están estudiando en ensayos clínicos para conocer mejor su posible eficacia contra el SARS-CoV-2.

Otras posibles soluciones terapéuticas aún no se emplean en pacientes y únicamente se están analizando en ensayos clínicos. Entre estas están, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales eculizumab, camrelizumab y leronlimab, el inhibidor de la proteasa danoprevir y el antiviral favipiravir, entre otros.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recoge los siguientes fármacos como estrategias terapéuticas potenciales que se están utilizando en el tratamiento de pacientes infectados por SARS-CoV-2⁽⁶⁾. Además de su utilización en clínica, todos estos compuestos están también incluidos en distintos ensayos clínicos en desarrollo. Para más detalle sobre los tratamientos, se puede consultar este [informe de la AEMPS](#), actualizado el pasado 15 de abril de 2020.

En conclusión, se están evaluando actualmente varios tratamientos contra la infección por SARS-CoV-2 tanto con nuevas moléculas en desarrollo como con fármacos ya autorizados para otras enfermedades. No es posible a día de hoy afirmar que se disponga de un tratamiento específico para COVID-19 que sea eficaz al 100%. Pero es importante destacar que hay varios ensayos clínicos en marcha cuyos resultados se publicaran en breve. Estos ensayos están siendo seguidos muy de cerca por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) por lo que cualquier avance significativo será publicado de manera inmediata en sus respectivas páginas web. Por último, es importante tener en cuenta que estos tratamientos no están exentos de efectos adversos a nivel renal, hepático o cardiovascular.



Actualización a 16 de noviembre de 2020

Después de analizar los distintos tipos de fármacos propuestos en un principio para intentar paliar los efectos más graves de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de ellos se han revelado ineficaces para reducir la mortalidad, el inicio de la ventilación mecánica o la duración de la estancia hospitalaria. Entre estos fármacos sin eficacia significativa se encuentran la hidroxiclороquina, el lopinavir y el interferón⁽¹¹⁾. Únicamente en algunos estudios remdesivir ha mostrado una disminución en la duración de la estancia hospitalaria⁽¹²⁾.

Son los fármacos del grupo de los corticoides como la dexametasona los que han tenido por ahora más efectos positivos sobre los pacientes con una presentación más crítica de COVID-19. De hecho, la administración de corticoides a pacientes gravemente enfermos, tanto si reciben ventilación mecánica invasiva como si no, se ha asociado con una disminución significativa en la mortalidad, independientemente de la edad o el género de los pacientes^(13,14).

Sin embargo, el efecto del tratamiento con corticoides de las formas más severas de COVID-19 es paliativo, puesto que tiene por objeto controlar el estado de hiperinflamación desarrollado por algunos pacientes. La búsqueda de fármacos con efecto directo sobre la infección y la replicación del SARS-CoV-2 debe continuar.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(9):583-91.
2. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. Current concepts in SARS treatment. *J Infect Chemother*. 2004;10:1-7.
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
5. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 19 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-8-7-2020.pdf?x53593>
7. Khan RJ, Jha RK, Amera GM, Jain M, Singh E, Pathak A, Singh RP, Muthukumaran J, Singh AK. Targeting SARS-CoV-2: a systematic drug repurposing approach to identify promising inhibitors against 3C-like proteinase and 2'-O-ribose methyltransferase. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-14. doi: 10.1080/07391102.2020.1753577.
8. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, Zhang B, Li X, Zhang L, Peng C, Duan Y, Yu J, Wang L, Yang K, Liu F, Jiang R, Yang X, You T, Liu X, Yang X, Bai F, Liu H, Liu X, Guddat LW, Xu W, Xiao G, Qin C, Shi Z, Jiang H, Rao Z, Yang H. Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582(7811):289-93. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y.
9. Sarma P, Shekhar N, Prajapat M, Avti P, Kaur H, Kumar S, Singh S, Kumar H, Prakash A, Dhibar DP, Medhi B. In-silico homology assisted identification of inhibitor of RNA binding against 2019-nCoV N-protein (N terminal domain). *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-9. doi: 10.1080/07391102.2020.1753580.
10. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, O'Meara MJ, Rezeli VV, Guo JZ, Swaney DL, Tummino TA, Hüttenhain R, Kaake RM, Richards AL, Tutuncuoglu B, Foussard H, Batra J, Haas K, Modak M, Kim M, Haas P, Polacco BJ, Braberg H, Fabius JM, Eckhardt M, Southerland M, Bennett MJ, Cakir M, McGregor MJ, Li Q, Meyer B, Roesch F, Vallet T, Mac Kain A, Miorin L, Moreno E, Naing ZZC, Zhou Y, Peng S, Shi Y, Zhang Z, Shen W, Kirby IT, Melnyk JE, Chiorba JS, Lou K, Dai SA, Barrio-Hernandez I, Memon D, Hernandez-Armenta C, Lyu J, Mathy CJP, Perica T, Pilla KB, Ganesan SJ, Saltzberg DJ, Rakesh R, Liu X, Rosenthal SB, Calviello L, Venkataramanan S, Liboy-Lugo J, Lin Y, Huang XP, Liu Y, Wankowicz SA, Bohn M, Safari M, Ugur FS, Koh C, Savar NS, Tran QD, Shengjuler D, Fletcher SJ, O'Neal MC, Cai Y, Chang JCJ, Broadhurst DJ, Klippsten S, Sharp PP, Wenzell NA, Kuzuoglu-Ozturk D, Wang HY, Trenker R, Young JM, Cavero DA, Hiatt J, Roth TL, Rathore U, Subramanian A, Noack J, Hubert M, Stroud RM, Frankel AD, Rosenberg OS, Verba KA, Agard DA, Ott M, Emerman M, Jura N, von Zastrow M, Verdin E, Ashworth A, Schwartz O, d'Enfert C, Mukherjee S, Jacobson M, Malik HS, Fujimori DG, Ideker T, Craik CS, Floor SN, Fraser JS, Gross JD, Sali A, Roth BL, Ruggero D, Taunton J, Kortemme T, Beltrao P, Vignuzzi M, García-Sastre A, Shokat KM, Shoichet BK, Krogan NJ. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459-68. doi: 10.1038/s41586-020-2286-9.
11. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G,



- Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
13. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
 14. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Möller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023.

Enlaces de interés

<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/>

http://www.aemt.com/web/wp-content/uploads/2020/03/4_6026300193912129107.pdf

<https://www.infobae.com/america/eeuu/2020/03/19/cloroquina-hidroxiclороquina-y-remdesivir-como-son-las-drogas-que-eeuu-esta-probando-contr-a-el-coronavirus/>

<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-hiv-and-antiretrovirals>

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

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-esta-trabajando-en-diferentes-vias-de-investigacion-clinica-para-el-tratamiento-del-covid-19/>

<https://www.nature.com/articles/d41587-020-00003-1>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04268537>



15. TIPOLOGÍA DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Luis María Sánchez Gómez, Esther E. García Carpintero

16 de abril de 2020 (revisado el 16 de noviembre de 2020)

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

Los estudios clínicos son investigaciones en las que se incluyen personas para analizar la seguridad y la eficacia de productos, técnicas, medicamentos u otras novedades médicas o sanitarias que permitan la mejora de la salud de la población. La pandemia de COVID-19 está generando un aumento no solo en la producción científica, sino en la búsqueda de soluciones frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que son muchos los estudios clínicos que hay planeados o en marcha. Conviene saber que no todos los estudios clínicos son iguales.

Antes de llegar a las investigaciones con humanos en ensayo clínico hay que pasar por fases previas que garanticen la seguridad de lo que va a analizarse en el ensayo con personas. Por ello, de manera previa se hacen ensayos 'in vitro' (en laboratorio, sobre células, tejidos u órganos) e 'in vivo' sobre animales no humanos. Si se demuestra seguridad y la técnica o el medicamento que se prueba muestra eficacia, llega el turno de probarla en personas.

Los ensayos clínicos tienen varias fases. En las fases I, II y III se va probando progresivamente la seguridad y la eficacia en humanos, antes de que la técnica, producto o medicamento llegue al mercado y a los pacientes. La fase IV estudia los efectos a largo plazo una vez ya se está utilizando, tras su aprobación.

Una manera de dividir los estudios clínicos es calificándolos de experimentales u observacionales. En los primeros se controla y modifica el factor de estudio, es decir, se seleccionan los pacientes y se elige qué intervención se va a hacer. En los segundos no hay control ni influencia sobre el objeto de estudio y la investigación se limita a observar, medir y analizar.

Los ensayos experimentales incluyen los ensayos clínicos aleatorizados, que se consideran los más completos y que pueden aportar una mejor evidencia para evaluar la eficacia de una intervención; y los ensayos comunitarios. Los ensayos observacionales incluyen diferentes tipos: estudios de cohortes, casos controles, transversales, ecológicos y estudios de caso o series de caso.

Cada tipo de estudio clínico tiene sus características y no todos persiguen los mismos objetivos ni permiten las mismas posibilidades y resultados. La fiabilidad del estudio depende de diferentes factores, como su metodología, la cantidad de pacientes que incluya o la duración, entre muchos otros. Todos deben seguir unas normas éticas, incluir determinados protocolos de actuación y ser publicados en registros, que regulan su aprobación y desarrollo.

En España existe el [Registro Español de ensayos clínicos \(REec\)](#), que está gestionado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Con motivo de la COVID-19, la AEMPS [ha establecido medidas excepcionales](#) aplicables a los ensayos clínicos para gestionar las necesidades derivadas de la pandemia. Otros ejemplos de registros destacados son el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el de la [Unión Europea](#) o el de [Estados Unidos](#). En el registro de Estados Unidos se han identificado 1.982 estudios sobre COVID-19, de los cuales 1.131 son estudios clínicos controlados —la mayoría en fase 2—, y 833 son estudios observacionales.



En el ámbito de la medicina se utilizan los denominados *estudios clínicos*, investigaciones que analizan en personas la aplicación de productos, sustancias, técnicas o medicamentos para valorar su seguridad y eficacia y responder a preguntas científicas relacionadas con la salud. Con motivo de la crisis provocada por la COVID-19, se están realizando numerosos estudios clínicos en todo el mundo cuyo objetivo se centran en la búsqueda de tratamientos, desarrollo de vacunas, métodos diagnósticos eficaces o estudios de prevalencia de la enfermedad, entre muchos otros. Estos estudios presentan diferentes diseños en función del tipo de objetivo que se persigue⁽¹⁻⁴⁾.

Antes de poder desarrollar estudios clínicos en humanos es necesaria la realización de estudios preclínicos, que son aquellos estudios que se realizan para obtener datos sobre seguridad y viabilidad del nuevo tratamiento. Estos estudios primero se realizan en modelos *in vitro* (células, tejidos u órganos) para estudiar los mecanismos involucrados en la acción del nuevo tratamiento. Estos estudios en modelos *in vitro* presentan la desventaja de que es difícil la extrapolación de los datos de toxicología y el proceso de penetración en el organismo. Por este motivo, el siguiente paso son los estudios en modelos *in vivo* (animales), que analizan la eficacia y seguridad del tratamiento en un sistema biológico completo y permiten realizar análisis que no pueden realizarse en humanos por razones éticas. Una vez terminados los ensayos preclínicos darían comienzo los estudios clínicos, que incluyen personas.

Los diseños de los estudios clínicos se pueden dividir en estudios observacionales y estudios experimentales, según un criterio analítico^(1-3,5). Según este criterio, los estudios evalúan una presunta relación causal entre un factor y un efecto, respuesta o resultado.

En los estudios experimentales los investigadores controlan las condiciones bajo las cuales se realizará la investigación, seleccionan el tipo de paciente, qué intervención se va a realizar y durante cuánto tiempo. Además, se realiza un seguimiento de los pacientes durante un tiempo determinado para evaluar el efecto de la intervención. Dentro de estos estudios se encuentran los ensayos clínicos aleatorizados y los ensayos comunitarios.

En los estudios observacionales el equipo investigador no controla el factor de estudio; se limitan a observar, medir y analizar. Entre estos estudios se encuentran los estudios de cohortes, casos controles, transversales, ecológicos o estudios de caso o series de caso.

La solidez de un estudio depende del número de pacientes que intervengan (tamaño del estudio) y del tipo de diseño del estudio. El diseño de estudio con mayor solidez son los ensayos clínicos, en concreto los ensayos clínicos aleatorizados.

Los estudios clínicos deben registrarse siguiendo unas normas éticas y legales tanto a nivel internacional como nacional, y conforme a lo establecido en un protocolo, que debe ser seguido de forma estricta. El protocolo describe lo que se va a hacer como parte del estudio, cómo y cada cuánto tiempo se va a hacer y por qué cada parte del estudio es necesaria. En el protocolo también se explican los requisitos que tienen que cumplir los individuos que pueden participar en el estudio.



Estos protocolos y los resultados de los estudios deben publicarse en un registro, a nivel internacional. Cabe destacar el [registro de Estados Unidos](#), el de la [Unión Europea](#) o de la [Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos \(ICTRP\)](#), de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido un gran número de solicitudes de diferentes tipos de estudios clínicos. El [Registro Español de estudios clínicos \(REec\)](#) recoge los [142 ensayos clínicos autorizados en España](#) que, a fecha de la publicación de este informe, tratan de generar evidencia en el tratamiento para el SARS-CoV-2.

Además de los ensayos clínicos, a fecha de 5 de junio de 2020, la AEMPS tiene registrados [159 estudios observacionales con medicamentos sobre COVID-19](#), una proporción importante de estos estudios son multicéntricos (realizados en distintos centros) y casi todos ellos son iniciativas de los propios profesionales del Sistema Nacional de Salud.

Estudios experimentales

Los estudios experimentales son aquellos en los que el equipo investigador controla las variables del estudio, es decir, seleccionan a los pacientes en función de unas determinadas características, deciden la intervención que se administra y cómo se administra, etc. Un aspecto importante de estos estudios es que los participantes se dividen en grupos, uno de los cuales recibe el tratamiento habitual utilizado en la práctica clínica o un placebo. En estos estudios se realiza un seguimiento de los participantes para evaluar el efecto y seguridad de la intervención durante un tiempo determinado.

Dentro de estos estudios se encuentran los ensayos clínicos aleatorizados, los ensayos clínicos controlados sin aleatorización y los ensayos comunitarios. Los ensayos clínicos controlados sin aleatorización son aquellos en los que el equipo investigador controla los factores que intervienen en el estudio, es decir, selecciona los participantes, a qué grupo son asignados, el tipo de intervención que recibe cada grupo y la duración de la misma. La diferencia entre los ensayos clínicos aleatorizados y los ensayos clínicos controlados no aleatorizados es la aleatorización de los participantes en los diferentes grupos de estudios. En los estudios controlados esto no se produce, el equipo investigador decide el grupo al que se asigna cada participante.

Los ensayos clínicos se clasifican en cuatro fases:

- **Fase I.** En esta fase se analiza principalmente la seguridad de la intervención que se esté estudiando. Se realiza sobre una población sana muy pequeña, en general menos de 100 personas.
- **Fase II.** En esta fase se analiza la eficacia de la intervención y se recoge más datos sobre la seguridad. Se realiza con un grupo reducido pacientes que padezcan la enfermedad, entre 100 y 300.

- **Fase III.** En esta fase se analizan la eficacia y seguridad de la intervención en las condiciones similares a las que se encontraran cuando se comercialice. Se realizan con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (entre 300 y más de 3.000) y representativa de la población general a la que vaya destinada la intervención. Además, la intervención estudiada se compara con el tratamiento estándar utilizado habitualmente en la práctica clínica. Si no existiera un tratamiento habitual, se compararía con placebo u otras terapias. Estos estudios constituyen el soporte para conseguir la autorización y comercialización por parte de las agencias reguladoras.

- **Fase IV.** Estos estudios, también denominados estudios poscomercialización, analizan los efectos a largo plazo del fármaco comercializados. También se pueden estudiar nuevas indicaciones de la intervención, nuevas formulaciones, formas de dosificación, etc.

Por ejemplo, para la comercialización de un fármaco nuevo se necesita pasar por todas las fases, desde los estudios preclínicos hasta la fase III, y se estima que son necesarios 10 años para completar todo este proceso.

Ensayos clínicos aleatorizados

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son considerados los estudios más sólidos. Son estudios controlados donde los participantes se asignan al azar a un grupo donde reciben el tratamiento o intervención que se quiere estudiar, o a un grupo de comparación o control, donde reciben el tratamiento o intervención que se utiliza habitualmente o un placebo^(3,6).

Los ensayos clínicos se caracterizan por los siguientes componentes básicos:

- **Temporalidad:** concurrente y prospectivo; es decir, se sigue a los participantes desde que reciben la intervención hacia el futuro.
- **Aleatorización:** asignación al azar de la intervención.
- **Variable dependiente (respuesta):** debe ser única, simple, fácil de medir, consistente, relevante para la práctica y que permita evaluar objetivamente el resultado del estudio.
- **Sujetos de estudio:** personas.
- **Evaluación objetiva del efecto de la intervención.**
- **Grupo de comparación (control):** para contrastar hipótesis.

Hay que tener en cuenta una serie de parámetros para realizar correctamente un ECA y disminuir los sesgos que pueden llevar a obtener conclusiones incorrectas⁽⁵⁾. Entre los parámetros más importantes destacan la selección de la población, aleatorización, enmascaramiento y seguimiento.

Selección de la población

Se debe dar una definición explícita de los criterios de selección (inclusión y exclusión), que nos permitirá determinar la validez externa de los resultados obtenidos



y ayudar a otros investigadores a evaluar la adecuación del estudio y su replicación. Cuanto más numerosos y rígidos sean esos criterios:

- Más homogénea será la población de estudio.
- Más difícil la localización y el reclutamiento.
- Menos representativos del conjunto de pacientes teóricamente elegibles.
- Menos generalizables las conclusiones.

El tamaño muestral es importante para decidir sobre viabilidad del estudio. Es necesario para calcular poder estadístico (capacidad para detectar diferencias entre dos intervenciones cuando en realidad existen) y está condicionado por:

- Tamaño de población diana.
- Número de grupos a estudiar.
- Tipo de escala de la variable respuesta.
- Periodo de seguimiento previsto.
- Incidencia/prevalencia esperable de la respuesta en el grupo control.
- Mínima diferencia clínicamente relevante, es decir la magnitud mínima de la diferencia o asociación entre grupos que es deseable detectar.
- Nivel de protección deseado frente a errores alfa y beta.
- Razón de la asignación a cada grupo.
- Tasa esperable de pérdidas y no cumplimentadores.
- Presupuesto.
- Tiempo disponible.

Asignación aleatoria

La secuencia de realización de la aleatorización debe estar enmascarada o cegada a los investigadores responsables de la inclusión de los pacientes en el estudio, de tal manera que el conocimiento del grupo al que podría ser incluido el paciente no pueda influir en la decisión de incluirlo o no^(3,6).

La asignación aleatoria de la intervención:

- Disminuye el sesgo de asignar cierto tipo de sujetos (desbalance) al grupo experimental o control, según en qué dirección se favorezcan más los intereses del investigador.
- Tiende a equiparar las características basales de los grupos. Tanto las observables como las no observables o desconocidas. Y esta tendencia es mayor cuanto mayor es el tamaño de la muestra.
- Si se cumple adecuadamente, sienta sólidas bases para realizar inferencias estadísticas y de causalidad.



Enmascaramiento o cegamiento

El conocimiento de la intervención por parte de los pacientes o investigadores pueden influir en la evaluación de la respuesta. Según el tipo de cegamiento se puede clasificar un ECA en:

- **Abierto o no ciego:** el investigador y el paciente conocen el grupo al que ha sido asignado el paciente y, por tanto, la intervención que reciben.
- **Simple ciego:** solo el investigador conoce el grupo al que ha sido asignado el paciente. En este caso existe un posibles sesgos de información debido a una evaluación diferencial de algunos pacientes respecto a otros según el interés del investigador.
- **Doble ciego:** el investigador y el paciente desconocen el grupo al que ha sido asignado el paciente. Al desconocer la intervención recibida por cada paciente se evitan posibles sesgos.
- **Triple ciego:** el investigador, el paciente y una tercera persona involucrada (el que analiza los datos, el que evalúa la variable de resultado) desconocen el grupo al que ha sido asignado el paciente.

Seguimiento

En los estudios se debe realizar un seguimiento de los pacientes, que sea lo suficientemente prolongado para poder identificar cambios que se produzcan tras la exposición a la intervención, cambios en los factores pronósticos o eventos de interés, como efectos secundarios.

El seguimiento debe ser el mismo en los dos grupos con idénticas intervenciones en ambos grupos, evitando así los posibles sesgos que se pudieran producir por tener un mayor control en unos de los grupos.

Estudios observacionales

En los estudios observacionales el equipo investigador no controla el factor de estudio; se limitan a observar, medir y analizar. Dentro de estos estudios se encuentran los estudios de cohortes, casos controles, transversales, ecológicos o estudios de caso o series de caso.

Aparte de los criterios analíticos comentados anteriormente, los estudios clínicos se pueden calificar en función de la direccionalidad, es decir, si no hay seguimiento, en cuyo caso se denominan estudios transversales (i.e., estudios de un caso, series de caso o estudios demográficos). Si se realiza un seguimiento se denominan *estudios longitudinales*. Pueden ser retrospectivos, donde el estudio es posterior a los hechos estudiados (los datos se obtienen de archivos o registros); un ejemplo serían los estudios casos y controles. O pueden ser estudios prospectivos, donde el inicio del estudio es anterior a los hechos estudiados (los datos se recogen a medida que van sucediendo); un ejemplo de estos estudios son los estudios de cohortes, ensayos comunitarios o los ensayos clínicos comentados anteriormente.



Estudio de cohortes

Los estudios de cohortes son estudios observacionales, analíticos, prospectivos o retrospectivos, en el que se hace una comparación de la frecuencia de enfermedad (o de un determinado desenlace) entre dos cohortes (seguidas durante un periodo de tiempo), una de las cuales está expuesta a un determinado factor de exposición al que no está expuesta la otra^(1,3,6).

Una cohorte se define como un grupo de sujetos con una característica o conjunto de características comunes. Los individuos que componen los grupos de estudio se seleccionan, por tanto, en función de la presencia o no de una determinada característica o exposición.

Estudios de casos y controles

Son estudios retrospectivos de direccionalidad retrospectiva, es decir, van desde el desenlace (enfermedad) hacia la exposición^(1,3,6). La selección de sujetos se realiza según dos grupos:

- Enfermos (casos).
- No enfermos (controles).

Este diseño estudia la exposición de forma histórica. Estudian la existencia o no de asociación entre la exposición y la enfermedad.

La función del grupo control es estimar la proporción de exposición esperada en un grupo que no padece la enfermedad. Lo que se obtiene son las proporciones de casos y controles expuestos a un posible factor de riesgo.

Estudios transversales o de prevalencia

En estos estudios no hay seguimiento de los participantes. Las variables se miden una sola vez. Estos estudios pueden medir presencia, ausencia o diferentes grados de una característica o enfermedad (por ejemplo estudios de prevalencia de un determinado problema de salud en una comunidad determinada). Como todas las variables se miden de manera simultánea, no se pueden establecer secuencias temporales y, por lo tanto, no podemos establecer relaciones causa-efecto^(1,6).

Estos diseños nos dan una imagen estática de la situación, se deben hacer sobre una muestra representativa y no sesgada de la población de referencia y nos pueden permitir generar hipótesis que conduzcan a la realización de estudios analíticos.

Estos estudios presentan las siguientes ventajas:

- Son relativamente fáciles de realizar y con poco coste.
- Los resultados son generalizables.
- Son útiles para enfermedades de larga duración y para planificación sanitaria.

Las limitaciones más importantes de estos estudios es que no sirven para estudiar la causa de una enfermedad o característica ni permiten calcular la incidencia ni riesgo.



Estudios ecológicos

Son estudios observacionales que se caracterizan por que la población de estudio no son sujetos individuales, sino sujetos agrupados, normalmente conjuntos de personas que se pueden agrupar con su situación geográfica (por países o provincias) o por el nivel socioeconómico o de ocupación^(1,6).

Estudio de caso y series de caso

Los estudios de caso describen un cuadro clínico o evolución de un paciente que padece una determinada enfermedad o la respuesta clínica a una intervención. En el caso de la serie de casos se informa de manera conjunta la información sobre varios pacientes^(3,6).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Aparte de los estudios experimentales y observacionales descritos anteriormente, existen otro tipo de estudios utilizados en el ámbito clínico, que son las revisiones sistemáticas y los metaanálisis. Estos estudios pueden ser considerados como un estudio observacional en el que la unidad de análisis son estudios clínicos⁽⁷⁾.

El metaanálisis es básicamente una técnica estadística que permite combinar los resultados derivados de diferentes estudios independientes^(8,9). Una revisión sistemática es un tipo de estudio que pretende recopilar toda la investigación sobre un tema determinado, evaluarla críticamente y obtener unas conclusiones que resuman el efecto de una intervención sanitaria. Una revisión sistemática es un ejercicio exhaustivo de búsqueda, evaluación y síntesis de la información. Intenta ser objetiva y cuantitativa usando números para sintetizar toda la evidencia disponible.

Estas revisiones sistemáticas tienen dos ventajas fundamentales⁽¹⁰⁾. La primera es que, al combinar la información de diversos estudios, permiten analizar la consistencia de los resultados. Muchos de los estudios, tomados individualmente, son demasiado pequeños incluso para detectar efectos modestos (estudios de baja potencia estadística). Combinando los estudios que han intentado responder a la misma pregunta se consigue aumentar el tamaño de la muestra y, por tanto, se incrementa el poder estadístico. Una segunda ventaja importante es que un efecto similar en diferentes ámbitos y utilizando diseños distintos (i.e., con criterios de inclusión y exclusión diferentes para los pacientes que entran en cada estudio) puede darnos una idea de cómo de robustos y trasladables son los resultados de nuestra revisión sistemática a otros ámbitos. Si los resultados de los estudios individuales varían mucho entre uno y otro, deberemos examinar cuál es la fuente que está produciendo estas diferencias en los resultados entre los estudios.

En resumen, entre las ventajas del uso de las revisiones sistemáticas y metaanálisis están:

- Se basa en principios simples: fácil de comprender y utilizar para “no estadísticos”.



- Es un procedimiento sistemático, estructurado y reproducible.
- Estudios de diferentes tipos, diseño y calidad pueden ser agrupados, estratificados, evaluados e integrados.
- Se puede utilizar en la integración de los resultados de estudios multicéntricos.
- La integración de varios estudios en principio debe incrementar el poder estadístico del análisis y el resultado que el obtenido en cada estudio por separado.
- Se puede obtener información adicional difícil de obtener de un estudio único.
- Se pueden identificar *outliers* o valores atípicos como fuente de nuevas hipótesis y proporcionar así la posibilidad de identificar errores y corregirlos.

Entre las desventajas del metaanálisis están:

- La “tentación” de integrar en el análisis todos los estudios a pesar de su calidad.
- El metaanálisis combina los resultados de los estudios; nada se puede cambiar. Se deben asumir y aceptar los buenos y los malos atributos de cada uno de los estudios.
- Se presta una mayor atención al efecto principal de interés. Otros efectos importantes pueden ser omitidos o no analizados.
- Siempre queda el problema de decidir hasta dónde podemos llegar en el análisis si los estudios son heterogéneos, con tipos de pacientes, tratamientos o resultados diferentes.
- Dificultad para establecer criterios de selección de estudios para el metaanálisis que pueden ser muy restrictivos o muy laxos.
- No todos los autores comentan la relevancia, limitaciones, faltas y errores de los hallazgos del metaanálisis.

Estudios clínicos y COVID-19

Una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de Estados Unidos revela que hay registrados, hasta la fecha, 4.038 estudios que se están realizando en todo el mundo sobre COVID-19. De este total, 2.300 son ensayos clínicos controlados y 1.709 son estudios observacionales. De los 2.300 ensayos clínicos identificados, 1.780 se encuentran entre la fase 1 y fase 4 (310 en fase 1; 855 en fase 2; 507 en fase 3 y 108 en fase 4).

La mayoría de las agencias nacionales e internacionales han establecido protocolos que permitan acelerar la autorización de nuevos ensayos sobre COVID-19, con el objetivo de facilitar la obtención de tratamientos o vacunas. En España, [la AEMPS también ha adoptado una serie de medidas para agilizar y fomentar los ensayos clínicos y observacionales sobre el COVID-19](#). Además, debido a los problemas derivados de la emergencia por COVID-19, [la AEMPS ha establecido medidas excepcionales](#)



destinadas a preservar las actividades de los ensayos clínicos garantizando la seguridad y bienestar del paciente y la trazabilidad de las acciones implementadas.

Como se ha comentado anteriormente, los estudios clínicos deben regirse por una serie de normas éticas y legales, seguir protocolos establecidos de forma estricta, realizar un seguimiento adecuado de los pacientes, etc. El hecho de no realizar adecuadamente los estudios clínicos para acelerar la obtención de resultados, acelerar algunas de las fases o no realizar un seguimiento durante un tiempo adecuado puede conllevar una serie de riesgos y la obtención de conclusiones incorrectas.

Uno de estos riesgos es que, al tratar de acelerar los procesos dada la urgencia de la situación, no se dé suficiente tiempo de seguimiento para detectar efectos adversos de los tratamientos o vacunas, lo que podría llevar a conclusiones erróneas sobre la seguridad de la intervención.

Otro problema estaría relacionado con el grupo comparación; actualmente no hay establecido un tratamiento estándar de la COVID-19 debido a la falta de evidencia, lo que puede provocar la obtención de conclusiones erróneas en los ensayos clínicos en marcha si se elige un comparador que no sea el adecuado.

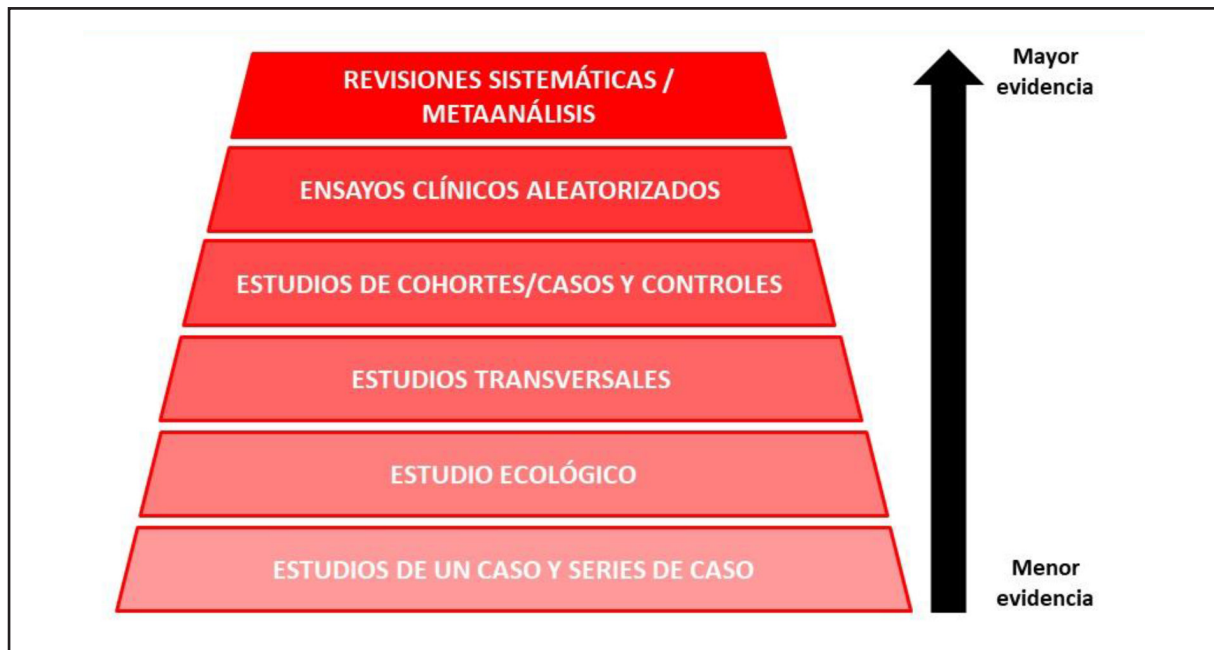
Un tercer problema puede ser el insuficiente tamaño de muestra ahora que el número de casos en España empieza a decrecer, por lo que se hacen más necesarios aún si cabe ensayos multicéntricos a nivel global para obtener tamaños de muestra suficientes para responder de forma adecuada a las hipótesis propuestas en los estudios.

En definitiva, se observa un gran esfuerzo realizado en todo el mundo para investigar sobre la COVID-19, especialmente enfocado en encontrar un tratamiento o una vacuna eficaz. Los ensayos clínicos que están en marcha determinarán las posibles mejoras en el manejo del virus y la enfermedad a corto, medio y largo plazo.

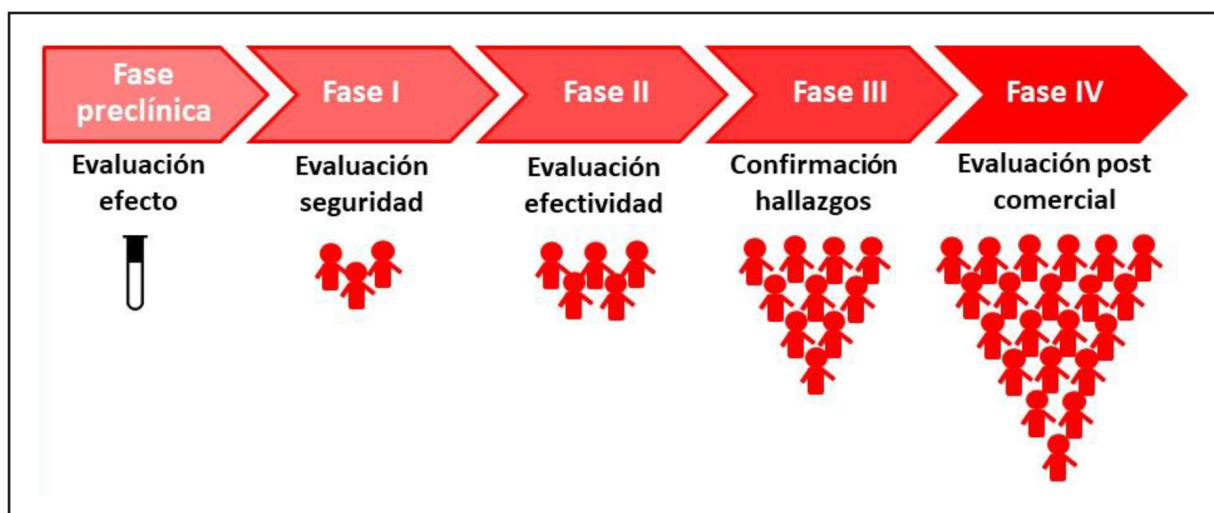
INFOGRAFÍAS

Débora Álvarez

Tipos de estudios clínicos



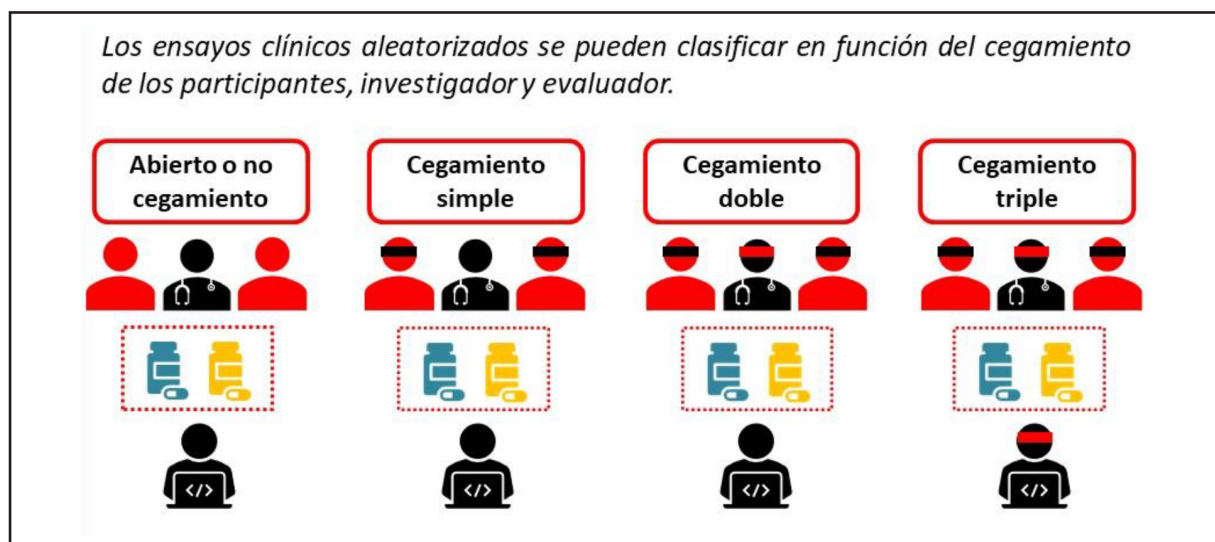
Fases de los ensayos clínicos



Ensayo clínico aleatorizado



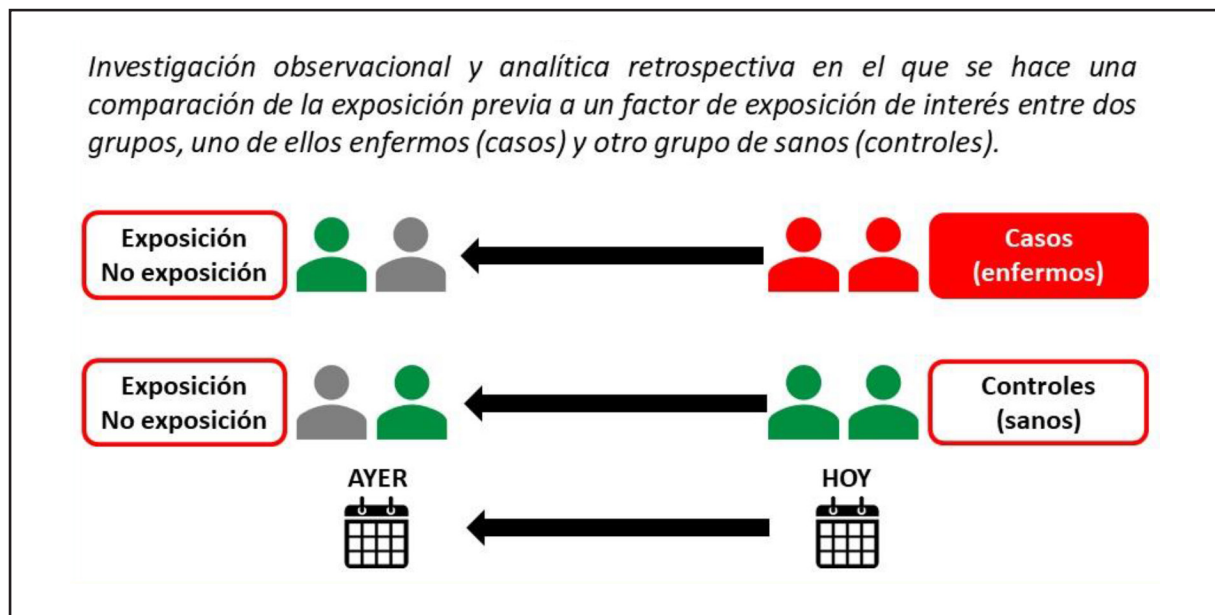
Tipos de ensayos clínicos aleatorizados



Estudios de cohortes



Estudios de casos y controles



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Szklo M Nieto J. Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2003.
2. Rothman, KJ. Epidemiología moderna. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1987.
3. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Epidemiología Clínica. Aspectos fundamentales. 4.ª ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
4. Sackett DL, Richardson, WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina Basada en la Evidencia. Madrid: Churchill Livingstone España; 1997.
5. Sackett D, Haynes B, Tugwell P. Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1989.
6. Argimón Pallas JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
7. Ferreira González I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y meta-análisis: bases conceptuales e interpretación. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(8):688-96.
8. Egger M, Smith G, Altman. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. Londres: BMJ Books; 2006.
9. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. Nueva York: Oxford University Press; 2000.
10. Mulrow C, Cook D. Systematic Reviews: Synthesis of best evidence for health care decisions. Filadelfia: American College of Physician; 1998.

Otras referencias

Greenhalgh T. Como leer un artículo científico. Las bases de la medicina basada en la evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.



Parte IV. Inmunología y vacunas

16. LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE AL CORONAVIRUS SARS-CoV-2

Francisco Díez, José Alcamí

8 de mayo de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

Como en cualquier otra infección, el sistema inmunitario humano reacciona ante la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 con diferentes “armas” y en distintas etapas. Todavía falta mucha información sobre cómo se desarrolla la infección y cómo actúa el sistema inmunitario, pero sí se sabe que, según la fase de la infección, las respuestas son diferentes. En este proceso hay que tener en cuenta la “edad” del sistema inmunitario, que pierde parte de su efectividad según avanzan los años y puede generar reacciones exageradas. Controlar la reacción del sistema inmunitario es una de las claves en la infección, que las personas mayores tienen más dificultad para combatir.

La contención inicial contra la invasión por parte del coronavirus la protagoniza el denominado sistema de interferón (IFN), que ofrece una respuesta que permitiría bloquear la diseminación del virus y conceder al organismo el tiempo necesario para la generación de una respuesta inmune más específica y potente.

En la primera fase de la infección hay diferentes respuestas celulares que tratan de combatir el virus. Los macrófagos, células que “engullen” al virus, son uno de los primeros mecanismos de defensa. A su labor se suman otras células capaces de destruir las células infectadas, como las denominadas natural killer (NK) o “asesinas naturales”. El papel de estas defensas contra la infección por SARS-CoV-2 es poco conocido aún.

En una segunda fase de la infección se generan respuestas específicas contra el virus. En esta fase es fundamental el trabajo de los linfocitos B y T. Los primeros producen anticuerpos frente al virus que lo neutralizan, y los segundos generan linfocitos killer que identifican y destruyen las células infectadas con gran eficacia.

Una de las respuestas inmunitarias que más llaman la atención en la infección por SARS-CoV-2 es la que se ha denominado “tormenta de citocinas”. Las citocinas son unas proteínas que segregan los macrófagos. En una proporción de pacientes que se estima en torno al 10-20% aparece esta “tormenta de citocinas”, una reacción desproporcionada del sistema inmunitario que causa mucha inflamación en los pulmones y que deriva en un empeoramiento de la enfermedad, que puede llegar a ser fatal. La “tormenta de citocinas” produce una retroalimentación en la producción de defensas, lo que acaba colapsando el sistema inmunitario.

Cuando una persona supera la infección, su sistema inmunitario ha generado anticuerpos, proteínas capaces de proteger contra un posible nuevo ataque del virus, inmunizando al organismo contra la infección. La generación de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se produce rápidamente, y en un plazo de dos semanas la mayoría de los pacientes han generado inmunoglobulinas IgG, uno de los tipos de anticuerpos con actividad neutralizante contra el virus. Todavía no se conoce el grado de protección que confieren estos



anticuerpos, pero sí que su aparición está relacionada con el control de la carga viral en muchos pacientes, aunque no en todos.

Junto a la labor de los anticuerpos, también destaca la del llamado sistema inmunitario adquirido, que gracias a cierto tipo de linfocitos puede volver a detectar la infección pasado el tiempo y reiniciar una respuesta defensiva capaz de frenarla. Aún no se sabe cuánto dura la inmunidad adquirida tras la infección por SARS-CoV-2.

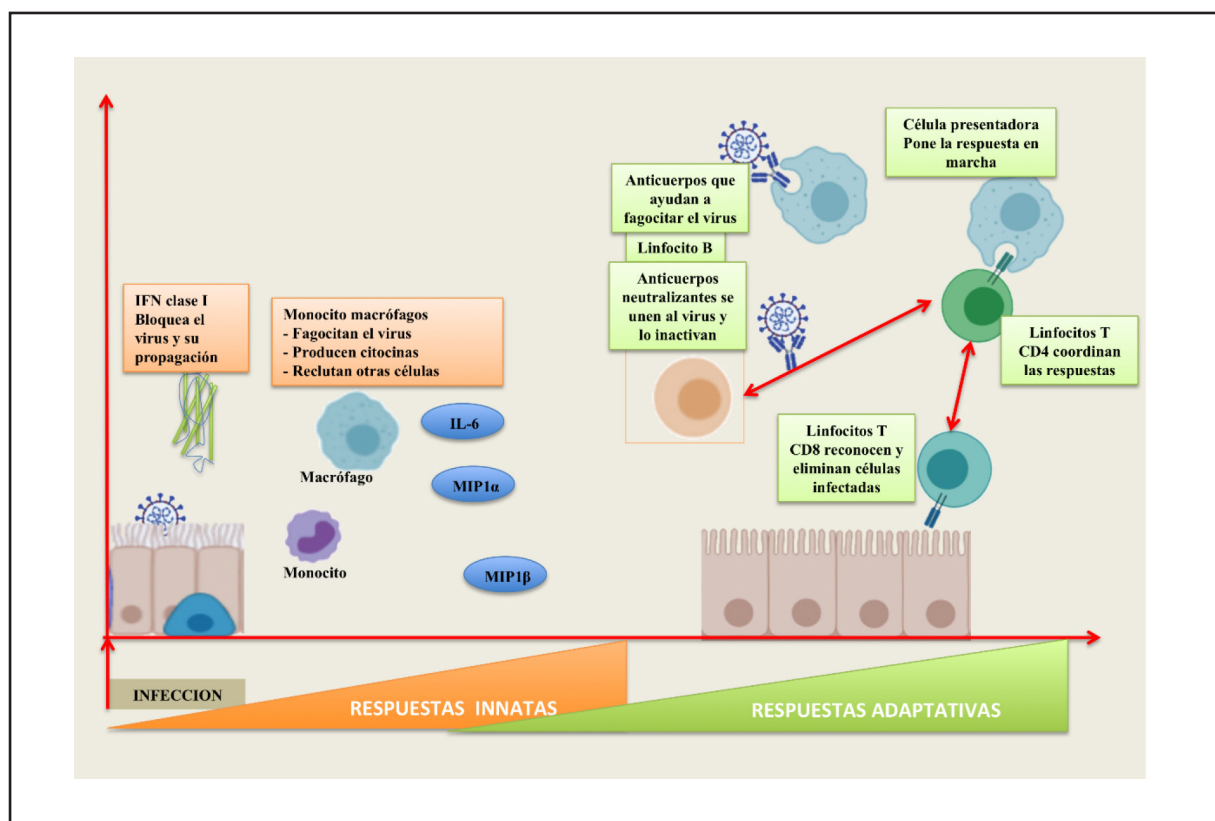
El estudio de los anticuerpos y las células del sistema inmunitario es fundamental para el desarrollo de posibles vacunas.

Breve recuerdo del sistema inmunitario

La respuesta inmunitaria del organismo frente a las infecciones se divide en dos grandes bloques: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida (**Figura 1**).

Con el término *inmunidad innata* se designa una serie de mecanismos de defensa, tanto solubles como celulares, que se encuentran presentes en el organismo humano y que se ponen en marcha de forma inmediata cuando hay una infección. Se incluyen en este bloque elementos solubles como las defensinas, el sistema del complemento o el interferón y elementos celulares como los leucocitos polimorfonucleares, monocito-macrófagos y células *natural killer* (NK).

Figura 1 Esquema general de la respuesta inmunitaria



Bajo el término *inmunidad adquirida* se engloban sistemas que necesitan del contacto con el microorganismo invasor para generar una respuesta específica. Se incluyen en esta rama de la inmunidad los linfocitos T y B, que producen, respectivamente, células citotóxicas y anticuerpos. Los mediadores solubles, como citocinas y quimiocinas, pueden ser producidas tanto por elementos celulares de la inmunidad innata como de la adquirida⁽¹⁾.

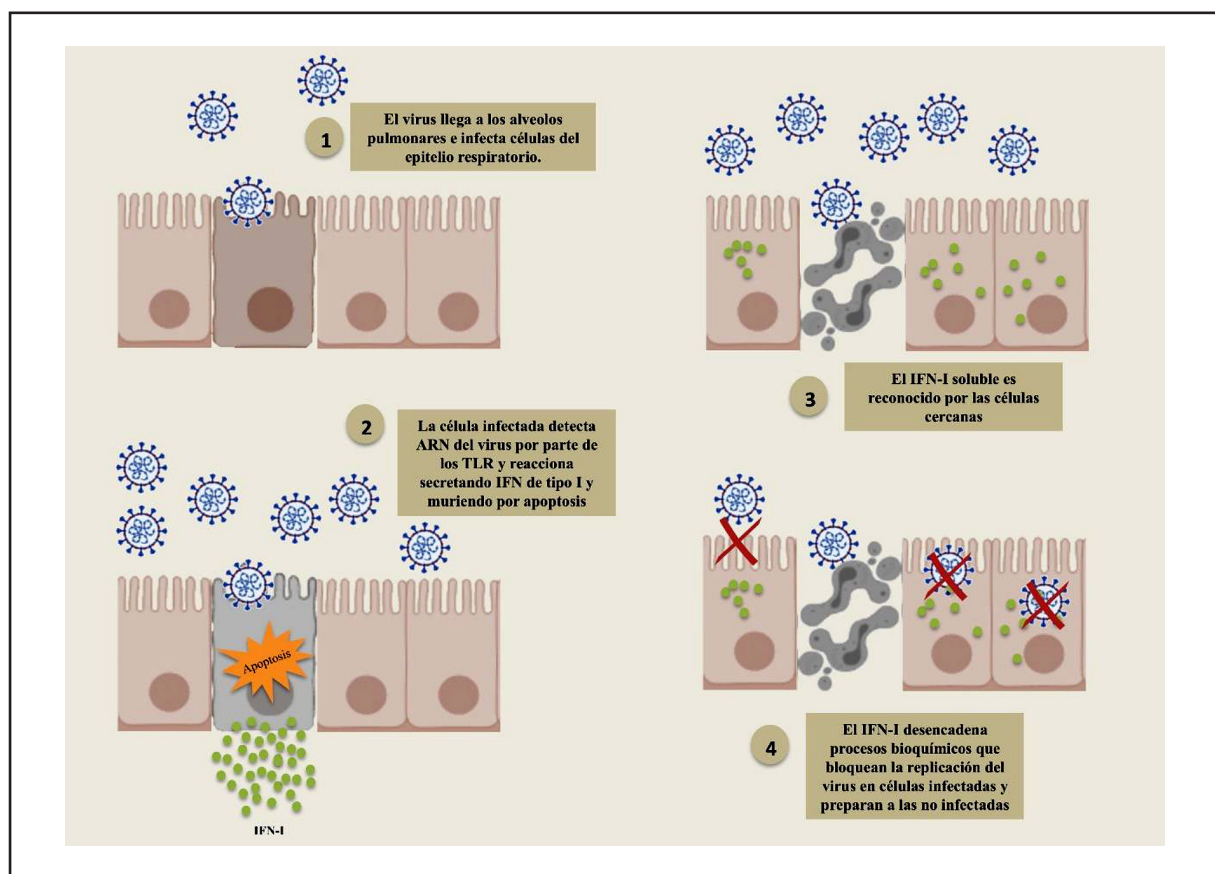
Respuesta frente a COVID-19

Inmunidad innata (Figura 2)

El elemento de defensa antiviral más importante de la inmunidad innata es el sistema del interferón (IFN), que como su nombre indica “interfiere” en el ciclo de los virus. El mecanismo de acción es el siguiente.

Las células disponen de una serie de sensores que detectan elementos extraños en las mismas. En el caso de la COVID-19, la célula detecta el ARN del genoma viral en el citosol y activa la síntesis de interferón, que actúa de dos maneras: en la célula infectada bloquea la síntesis de proteínas para evitar que el virus utilice las “factorías celulares” para producir sus proteínas y replicarse. Este proceso conlleva la muerte de la célula infectada, que entra en un proceso denominado *apoptosis*.

Figura 2 El sistema del interferón



Por otra parte, el interferón se libera al exterior y actúa sobre las células vecinas. En estas células el interferón activa genes que confieren resistencia a la infección.

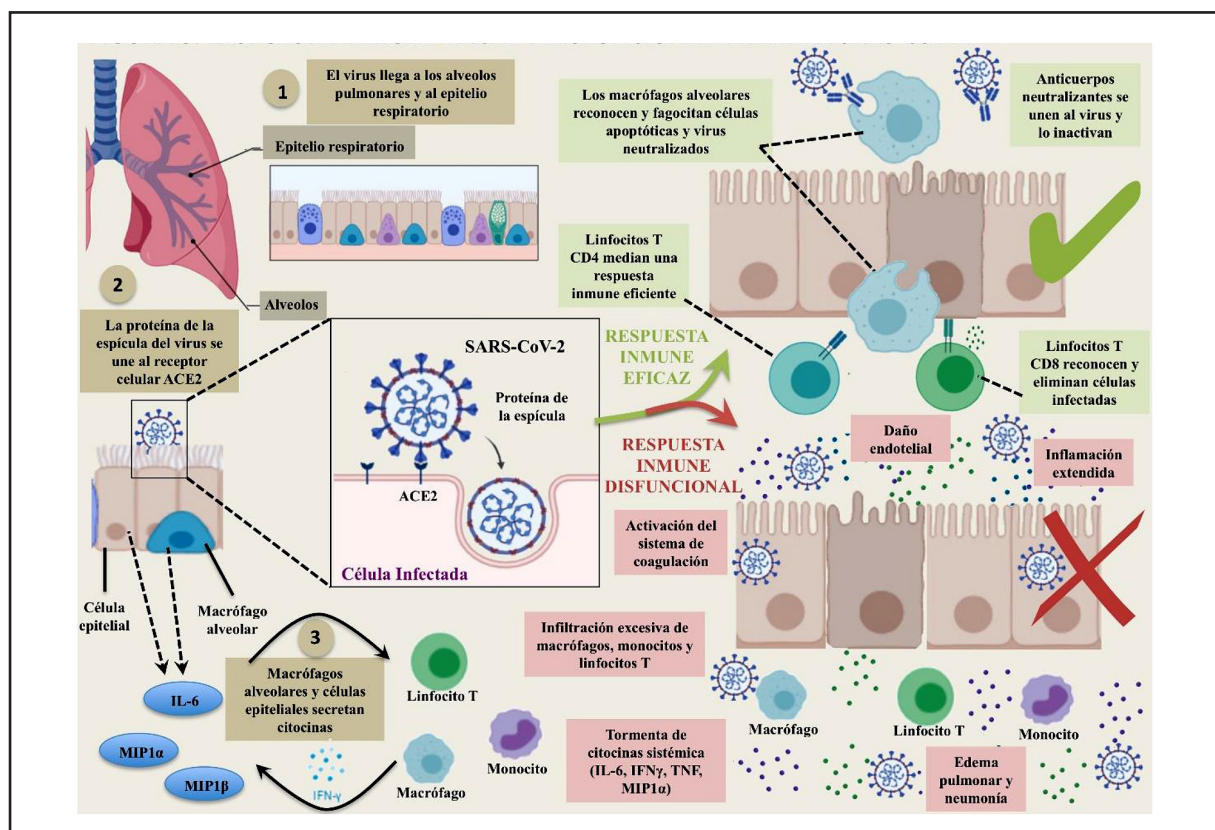
Para conseguir replicarse, todos los virus desarrollan mecanismo de escape o resistencia al interferón. En los coronavirus, muchos de sus genes accesorios cumplen esta función. En el SARS-CoV-2 estos mecanismos aún deben estudiarse, pero se sabe que un bloque de genes tanto estructurales (M,N) como no estructurales (nsp1,3,4a,4b,5) bloquean la respuesta a IFN en otros coronavirus como SARS y MERS⁽²⁾.

Dos artículos en [prepublicación](#) muestran que una respuesta disminuida de interferón clase I y una respuesta inflamatoria excesiva definen el patrón de gravedad en COVID-19^(3,4). Una respuesta similar ha sido descrita en un [modelo experimental de SARS grave](#)⁽⁵⁾. Para comprender por qué determinados pacientes evolucionan a enfermedad grave, uno de los aspectos que deben estudiarse es la genética y los polimorfismos del sistema de los interferones y su regulación, que se asocia a una mejor o peor respuesta a infecciones virales⁽⁶⁾.

Inmunidad específica (Figura 3)

Existen pocos datos sobre las respuestas celulares frente a SARS-CoV-2. [En otras infecciones por coronavirus](#)⁽⁷⁾, especialmente en SARS, se han realizado contados estudios que muestran que existe una respuesta CD4 y CD8 frente a las proteínas S, N y M. En modelos de ratón se ha demostrado también la inducción de respuestas celulares frente a SARS.

Figura 3 Respuesta inmunitaria eficaz y disfuncional frente a SARS-CoV-2



En COVID-19 no se han realizado estudios específicos por el momento. Sin embargo, muchos grupos han realizado un extenso trabajo de mapeo del proteoma del virus para definir los epitopos T y B inmunodominantes en los distintos haplotipos HLA, que serían reconocidos por los distintos haplotipos HLA^(8,9).

La producción de anticuerpos se está estudiando con mayor interés debido a que en otras infecciones víricas respiratorias los anticuerpos neutralizantes son el elemento de control más importante y el objetivo de una vacuna preventiva.

En este campo, las preguntas planteadas son: ¿cuánto tardan en generarse los anticuerpos?; ¿contribuyen al control de la infección?; y, por último, ¿cuál es la duración de esta respuesta? De distintos [trabajos publicados](#)⁽¹⁰⁻¹³⁾ y de un [metaanálisis](#)⁽¹⁴⁾ se pueden extraer las siguientes conclusiones, que están sujetas a cambio según se vaya haciendo un seguimiento mayor de los pacientes:

- La producción de anticuerpos se produce de manera temprana. A los 7 días del inicio de los síntomas el 40% de los pacientes pueden tener anticuerpos; a las 2 semanas prácticamente la totalidad de pacientes los generan.
- El sistema inmunitario produce primero anticuerpos de tipo IgM, más rápidos pero menos potentes, y posteriormente anticuerpos de tipo IgG, más potentes y específicos frente a la infección. En COVID-19, los anticuerpos IgM se producen a partir de día 5-7, y le sigue muy de cerca la producción de anticuerpos de tipo IgG. En la mayoría de casos estudiados los niveles de IgM desaparecen en pocas semanas, mientras que los niveles de IgG persisten al menos 3 meses.
- La neutralización, que sería el parámetro de protección, se observa en la mayoría de los pacientes pero con niveles variables. [En un estudio](#)⁽¹³⁾ en que se analizaron 175 pacientes con síntomas leves o moderados, solo 10 no mostraron anticuerpos neutralizantes. Los títulos fueron bajos ($<1/500$) en el 30%, medios ($1/500-1/1.000$) en el 17% y altos ($>1/1.000$) en el 53% de los pacientes. Los pacientes en edad media y avanzada hicieron títulos de neutralización superiores a los pacientes jóvenes.

Dos cuestiones no pueden responderse todavía: cuál es el efecto terapéutico/protector de estos anticuerpos y su protección frente a la reinfección, y cuál es la duración de la respuesta y la generación de memoria inmunitaria a largo plazo.

Respecto a la primera pregunta, a favor de la acción antiviral está la correlación en la mayoría de los pacientes entre la aparición de anticuerpos y la negativización de la detección del virus por PCR. Sin embargo, en algunos pacientes se observa una coexistencia de la presencia de virus y anticuerpos, lo que plantea la eficacia absoluta de los anticuerpos en la erradicación viral.

En cuanto a la duración de la respuesta, no hay datos suficientes, aunque en SARS y MERS las respuestas fueron prolongadas. En una serie de 98 pacientes recuperados de SARS⁽¹⁵⁾, la totalidad de los pacientes mantenían niveles de IgG anti-SARS y actividad neutralizante 2 años después de la infección. En otra serie⁽¹⁶⁾ de 13 supervivientes de MERS, el 87% presentaban títulos de neutralización y anticuerpos a los 3 años de infección. Los modelos animales y la experiencia con otros coronavirus que producen catarros leves⁽¹⁷⁾ apoyarían el papel protector a medio plazo de estos anticuerpos, pero se necesitan más estudios prospectivos para responder a esta pregunta.



Una respuesta inflamatoria exagerada (Figura 3), denominada “tormenta de citocinas”, ha sido uno de los hallazgos inesperados en la infección por COVID-19. Aunque ya existieron casos similares descritos en SARS y MERS y con los mismos mecanismos patogénicos^(5,18), en COVID-19 la frecuencia parece mayor, o quizá el mayor número de casos ha permitido detectar y estudiar esta complicación.

Son numerosos los trabajos que muestran de manera consistente este fenómeno como la principal causa de mortalidad en los pacientes que tienen una evolución grave o fatal de la infección. Este síndrome se caracteriza por⁽¹⁹⁻²⁸⁾:

- Respuesta proinflamatoria de macrófagos alveolares con síntesis de quimiocinas, que ha sido previamente descrito como “síndrome de activación macrofágica”.
- Linfopenia marcada que afecta a prácticamente todas las poblaciones y que, en algunos trabajos, se asocia con una disminución en la función de linfocitos CD4 y CD8, que se refleja en una producción disminuida de IFN- γ y marcadores de agotamiento inmune.
- Aumento de células Th17.
- Incremento de citocinas inflamatorias, IL-6, TNF, IL-1 e IFN- γ .
- Aumento de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR) y ferritina.
- Activación de la cascada de coagulación, relacionada con el probable daño endotelial, que origina trombosis y un síndrome de coagulación intravascular diseminada, acompañada de un incremento del dímero-D y un aumento de los tiempos de coagulación.

En resumen, aún se desconocen muchos aspectos de la interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema inmunitario, pero los datos disponibles sugieren que este juega un doble papel:

- Por una parte, contribuiría al control de la infección COVID-19. Los mecanismos propuestos serían la acción del interferón, la producción de anticuerpos neutralizantes que bloquearían el virus y la generación de linfocitos CD8 y *natural killer*, que destruirían las células infectadas por el virus.
- Por otra parte, en una proporción de pacientes que se puede situar en torno al 10-20% del total de ingresados, se desarrolla un cuadro de “tormenta de citocinas” que agravaría los síntomas respiratorios y sistémicos. Este cuadro es iniciado a nivel pulmonar por la activación de macrófagos alveolares que atraen al foco de infección células inmunes activadas, provocando un cuadro inflamatorio masivo. El daño endotelial y la activación del sistema de coagulación contribuye a este daño inmuno-mediado de base inflamatoria.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds.). Cellular and Molecular Immunobiology. 7.^a ed. Elsevier; 2012.
2. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
3. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwed TA, Merkling SH, Treluyer JM, Veyer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-24. doi: 10.1126/science.abc6027.
4. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Möller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-45.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
5. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
6. Jing H, Su HC. New immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):815-20. doi: 10.1097/MOP.0000000000000827.
7. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*. 2014;59(1-3):118-28. doi: 10.1007/s12026-014-8534-z.
8. Campbell KM, Steiner G, Wells DK, Ribas A, Kalbasi A. Prediction of SARS-CoV-2 epitopes across 9360 HLA class I alleles. *bioRxiv* [Preprint]. 2020 Apr 1:2020.03.30.016931. doi: 10.1101/2020.03.30.016931.
9. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, Thompson RF. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94(13):e00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
10. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-34. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
11. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, Zhou Q, Ye H, Ma Y, Li H, Wei X, Cai P, Ma WL. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1930-4. doi: 10.1093/cid/ciaa461.
12. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-74. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30196-1.
13. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, Ling Y, Zhang Y, Xun J, Lu L, Jiang S, Lu H, Wen Y, Huang J. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*. 2020.03.30.20047365; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
14. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, Borgert BA, Moreno CA, Solomon BD, Trimmer-Smith L, Etienne V, Rodriguez-Barraquer I, Lessler J, Salje H, Burke DS, Wesolowski A, Cummings DAT. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. 2020;11(1):4704. doi: 10.1038/s41467-020-18450-4.
15. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, Tan Y, Cai C, Lai K, Chen R, Chan-Yeung M, Zhong N. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology*. 2006;11(1):49-53. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x.
16. Payne DC, Iblan I, Rha B, Alqasrawi S, Haddadin A, Al Nsour M, Alsanouri T, Ali SS, Harcourt J, Miao C, Tamin A, Gerber SI, Haynes LM, Al Abdallat MM. Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1824-6. doi: 10.3201/eid2210.160706.
17. Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol*. 1984;13(2):179-92. doi: 10.1002/jmv.1890130208.



18. Hu W, Yen YT, Singh S, Kao CL, Wu-Hsieh BA. SARS-CoV regulates immune function-related gene expression in human monocytic cells. *Viral Immunol.* 2012;25(4):277-88. doi: 10.1089/vim.2011.0099.
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
20. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9. doi: 10.1172/JCI137244.
21. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
22. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
23. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-70. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
24. Ouyang Y, Yin J, Wang W, Shi H, Shi Y, Xu B, Qiao L, Feng Y, Pang L, Wei F, Guo X, Jin R, Chen D. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2052-60. doi: 10.1093/cid/ciaa462.
25. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, Liu W, Zhu Y, Lin Q, Mao L, Fang M, Zhang H, Sun Z. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020;5(10):e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799.
26. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, Adami ME, Katsaounou P, Ntaganou M, Kyriakopoulou M, Dimopoulos G, Koutsodimitropoulos I, Velissaris D, Koufargyris P, Karageorgos A, Katrini K, Lekakis V, Lupse M, Kotsaki A, Renieris G, Theodoulou D, Panou V, Koukaki E, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
27. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
28. Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziakas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47. doi: 10.1002/ajh.25829.

Enlaces de interés

https://elpais.com/elpais/2020/04/20/ciencia/1587379836_984471.html

https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2020-04-24/covid19-enfermedad-sangre-respiratoria_2563655/

<https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-enigma-del-coronavirus-por-que-unos-lo-sufren-tanto-y-otros-tan-poco>

https://www.eldiario.es/sociedad/lados-oscuros-COVID-19_0_1012799673.html



17. ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES FRENTE A SARS-CoV-2

José Alcamí

2 de julio de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

Los anticuerpos neutralizantes son una de las posibles defensas que tiene el sistema inmunitario. Se generan cuando una persona sufre una infección y, aunque parecen jugar un papel importante en la respuesta inmunitaria, su papel en la COVID-19 no es del todo conocido.

Los anticuerpos neutralizantes permiten eliminar el efecto de microorganismos invasores, y su actividad se desencadena gracias a proteínas situadas en la superficie de los virus, a las que se unen para “bloquear” la infección. La comunidad científica lleva tiempo estudiando si la respuesta defensiva mediante anticuerpos neutralizantes puede inducir inmunidad efectiva y duradera. Además, se está investigando si estos anticuerpos de pacientes que han estado en contacto con el coronavirus SARS-CoV-2 podrían utilizarse como base para nuevos tratamientos en COVID-19.

Conocer cómo invade el coronavirus las células y cómo actúan los anticuerpos neutralizantes para combatirlo es fundamental para avanzar en el posible uso de estos anticuerpos con fines terapéuticos o preventivos. Aún falta mucho conocimiento al respecto, y todavía hay que mejorar las técnicas de determinación de estos anticuerpos para obtener datos más fiables.

Los estudios llevados a cabo hasta el momento en SARS-CoV-2 señalan que los anticuerpos neutralizantes aparecen unas 2 semanas tras comenzar la infección, y que su pico máximo de actividad se produciría a las 4 y las 6 semanas. Pero no se ha confirmado si todos los pacientes generan anticuerpos neutralizantes, qué factores determinan su aparición y actividad (edad del paciente, gravedad de la infección...), ni si sus niveles de neutralización son siempre suficientes para conferir protección, ya que sus niveles son muy variables y no se detectan en el 10-30% de los pacientes.

Hay muchas cuestiones por aclarar: su papel en el control de la infección y los síntomas de la enfermedad; si existe una protección cruzada de anticuerpos neutralizantes generados por otros coronavirus, o si una vez pasada la enfermedad y generados los anticuerpos es posible volver a contraerla (reinfección); y la más importante, saber cuánto tiempo dura este efecto, caso de ser protectores de la reinfección. Aún no hay evidencias sólidas para responder a estas preguntas, que solo podrán confirmarse en estudios prospectivos a medio y largo plazo.

Por último, recordar que el estudio de la producción de anticuerpos neutralizantes y sus características tiene una especial importancia, dado que en otras infecciones víricas respiratorias estos anticuerpos son el elemento de control más importante y su generación representa, por tanto, el objetivo principal de una vacuna preventiva.



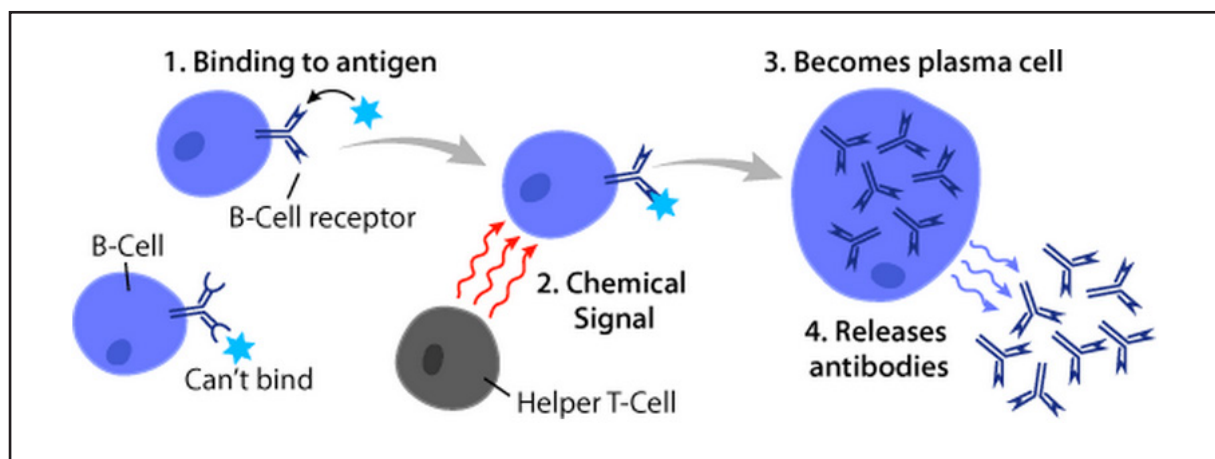
Breve recuerdo inmunológico

La síntesis de anticuerpos representa uno de los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa. Los anticuerpos son un tipo de macroproteínas producidas por los linfocitos B, denominadas *inmunoglobulinas*, que constan de una región constante y una región variable. La región variable es la que concede la especificidad al anticuerpo al unirse de manera altamente específica a los determinantes antigénicos que reconoce. A diferencia de los linfocitos T que reconocen péptidos lineales presentados por los complejos HLA, los anticuerpos reconocen estructuras conformacionales tanto en solución como en la superficie de las células que denominamos “epítomos” o “inmunotopos”.

La generación de anticuerpos específicos frente a un germen determinado es un proceso complejo que comprende los siguientes pasos (**Figura 1**):

1. El reconocimiento del antígeno por el receptor situado en la membrana de los linfocitos B. Solo los receptores capaces de reconocer el antígeno y unirse al mismo serán activados para realizar la síntesis de los anticuerpos. De esta manera se asegura la especificidad de respuesta de un anticuerpo frente a un germen. Los epítomos reconocidos frente a un microbio son múltiples, por lo que frente a cada infección se activarán múltiples clones —entre centenares y miles— de linfocitos B.
2. Los linfocitos B entran en contacto con los linfocitos CD4 cooperadores en los ganglios linfáticos, que inducirán la proliferación y diferenciación de los clones linfocitarios activados. Los linfocitos B generarán linfocitos memoria y células plasmáticas que producirán los anticuerpos de manera masiva. Los anticuerpos controlan las infecciones mediante mecanismos diferentes, no solo por neutralización. Por este motivo, no todos los anticuerpos tienen capacidad neutralizante y, de hecho, representan una minoría en algunas infecciones.
3. Mediante mecanismos de recombinación genética se producen distintos tipos de inmunoglobulinas con la misma especificidad en reconocer las proteínas del virus. Las IgM son las primeras en generarse; se detectan en 1-2 semanas tras

Figura 1 Mecanismo de generación de anticuerpos



Fuente: Wikipedia



la infección, y representan un primer frente de respuesta. Las IgG se sintetizan posteriormente y son las inmunoglobulinas más potentes, pero su generación es más tardía: aparecen entre 2 y 12 semanas tras la infección. Las IgA son las inmunoglobulinas que se expresarán en mucosas mediante su dimerización con una proteína que les permite secretarse en los epitelios.

4. En las infecciones crónicas, las IgG aumentan progresivamente su afinidad y potencia mediante mecanismos de hipermutación de su región variable.
5. Una vez resuelto el proceso infeccioso hay una caída progresiva de anticuerpos, pero persisten poblaciones de linfocitos B de memoria específicos frente al germen eliminado. En caso de reinfección se activarán y producirán IgG específica de manera rápida, en 48-72 horas.

Es importante recordar que, aunque la actividad neutralizante de los anticuerpos es la más estudiada, especialmente en las infecciones virales, no es el único mecanismo efector de los mismos. Los anticuerpos pueden reconocer determinantes antigénicos microbianos en la membrana celular y unirse a ellos. Raramente son directamente citolíticos, pero al unirse a los epítomos expresados a nivel celular los “dianizan” y permiten la unión a través del dominio Fc de su receptor a linfocitos *natural killer* y macrófagos, que destruyen las células infectadas.

En determinadas condiciones los mecanismos efectores de los anticuerpos pueden generar y contribuir a una respuesta inflamatoria excesiva, como la observada en la “tormenta de citocinas” de la COVID-19. Otro efecto negativo de los anticuerpos es que generen un efecto “facilitador” que aumente la infección al facilitar la endocitosis por células de estirpe macrofágica. Esto se ha descrito en virus como el Zika o en la fiebre amarilla. En SARS hay algún dato anecdótico, pero siempre en ensayos *in vitro*, por lo que no es esperado que este fenómeno sea relevante en la infección por SARS-CoV-2.

Anticuerpos neutralizantes en la infección por SARS-CoV-2

El estudio de la producción de anticuerpos neutralizantes (AcN) y sus características tiene una especial importancia, dado que en otras infecciones víricas respiratorias los anticuerpos neutralizantes son el elemento de control más importante y el objetivo de una vacuna preventiva. Es un área de investigación en explosión con más de 60 artículos en plataformas prepublicación con determinación de la actividad neutralizante.

En este campo, las preguntas planteadas son:

- ¿Cuándo se producen y cuánto duran los AcN tras la infección y curación de COVID-19?
- ¿Los producen todos los pacientes?, ¿y en qué cantidad?
- ¿Qué papel tienen en la curación del paciente infectado y en la protección y prevención frente a SARS-CoV-2, incluyendo la reinfección?



- ¿Cuáles son los determinantes antigénicos que son reconocidos por los anticuerpos?
- ¿Pueden anticuerpos frente a otros coronavirus protegernos de SARS-CoV-2?

En general hay puntos de coincidencia en los artículos publicados, pero también discrepancias, en parte debidas a las técnicas utilizadas para la titulación de la actividad neutralizante. Estas técnicas se analizan en el siguiente apartado. A partir de estos trabajos se pueden extraer las siguientes conclusiones, que están sujetas a cambio según se vaya haciendo un seguimiento mayor de los pacientes y mejoren las tecnologías diagnósticas.

Dinámica de generación de AcN y persistencia

La generación de AcN es paralela a la de la síntesis de anticuerpos. A los 7 días del inicio de los síntomas el 40% de los pacientes pueden tener anticuerpos; a las 2 semanas prácticamente la totalidad de pacientes los generan. En un porcentaje bajo de pacientes, entre el 3% y el 10% según los trabajos, no se detecta la producción de anticuerpos. Este es un dato sorprendente, porque habitualmente los “no respondedores” son muy pocos individuos. Es posible que los test actuales no sean lo suficientemente sensibles, y habrá que validar estos datos con los ELISA de segunda y tercera generación.

Otra posibilidad es que en algunos pacientes la infección sea muy leve y no alcance el umbral de disparo de la síntesis de anticuerpos, aunque se activen otras respuestas celulares y de inmunidad innata. Este último escenario es bastante desconocido, aunque se ha descrito en pacientes expuestos y no infectados por VIH, y también recientemente en pacientes con COVID-19 y muy pocos síntomas.

Dado el poco tiempo transcurrido desde el inicio de la pandemia, existen pocos estudios longitudinales que analicen los niveles de anticuerpos y su capacidad de neutralización. Los datos publicados sugieren que la caída de los niveles y la desaparición se produce a los pocos meses de la infección, lo que despierta dudas sobre la duración de la protección. Sin embargo, lo previsible es que se mantengan respuestas memoria que se activarían al entrar en contacto con el antígeno, como se observa por ejemplo en pacientes vacunados frente a hepatitis B, que pierden los anticuerpos anti-HBs.

Proporción de pacientes que los generan e intensidad de la respuesta

Los porcentajes de generación de AcN son variables en función de los niveles de neutralización definidos en los distintos trabajos. Un 30% de los pacientes no desarrolla actividad neutralizante detectable, y en torno al 50-70% tiene actividad neutralizante media o media/baja en plasma. Hay consenso entre los distintos trabajos en que solo una minoría de pacientes, en torno al 1-5%, generan altos títulos de neutralización.

Los umbrales utilizados para definir estas categorías varían de estudio a estudio. La actividad neutralizante se titula diluyendo el suero o plasma del paciente e incubándolo con el virus antes de infectar células en cultivo. Se cuantifica la dilución de plasma que bloquea el 50% de la infección (IC50). Un título 1:1.000 quiere decir



que una dilución del plasma del paciente de mil veces tiene actividad neutralizante que bloquea la infección por SARS-CoV-2, un 50% respecto a la infección sin incubación con el plasma. Los perfiles que se definen son los que se muestran en la **Tabla 1**. Son valores aproximados, dada la variabilidad en las técnicas y las clasificaciones de los distintos trabajos.

Tabla 1

Grado de neutralización	Rango de actividad	% de pacientes
Indetectable	< 1:40	10-30
Bajo	> 1:40 y < 1:500	15-30
Medio	> 1:500 y < 1:1.000/2.000	30-50
Alto	> 1:1.000/2.500	2-10

Las cifras no son buenas, pero es importante tener en cuenta tres aspectos:

- La función de los anticuerpos no es solo su actividad neutralizante. Otros mecanismos de acción, como la denominada citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), puede contribuir al control y la curación de la COVID-19. Mediante este mecanismo los anticuerpos “marcan” las células infectadas para que células citotóxicas, especialmente de tipo *natural killer*, las destruyan.
- Las técnicas tienen una sensibilidad que desconocemos y deben optimizarse para aumentar su sensibilidad, como se discute en el siguiente apartado.
- El hecho de que no se detecte actividad neutralizante no excluye que el paciente tenga esos anticuerpos capaces de bloquear el virus. De hecho, cuando se purifican los anticuerpos de pacientes con COVID-19, algunos de los que se aíslan tienen una fuerte capacidad neutralizante. Y esto ocurre en todos los pacientes, independientemente de que tengan títulos elevados de neutralización en plasma o no. La interpretación es que esos anticuerpos se producen probablemente en todos los sujetos. Pero en algunos pacientes representan un porcentaje muy bajo del total de anticuerpos; existen aunque a bajo nivel, diluidos en un conjunto de anticuerpos no neutralizantes, lo que dificulta su identificación.

Por último, es importante recordar que al realizarse las mediciones en plasma no se está estudiando la actividad neutralizante en mucosas realizada por la IgA-secretores. En un único trabajo en que se estudia la capacidad neutralizante de IgA e IgG en sangre de manera diferenciada, se observa una mayor actividad de la neutralización mediada por IgA plasmática.

Papel en la curación, protección y prevención frente a SARS-CoV-2, incluyendo la reinfección

Existe una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la desaparición del virus en faringe determinado por PCR. Sin embargo, los pacientes que progresan a neumonía severa desarrollan también anticuerpos, lo que hace dudar de su papel definitivo en la curación frente a la acción de los linfocitos citotóxicos, *natural killer* y mecanismos de inflamación. En algunos trabajos los pacientes de edad avanzada



generan mayor título de AcN, lo que puede estar relacionado con la gravedad del cuadro clínico. Otros artículos no encuentran esta correlación.

En cuanto a la protección frente a la infección, no se dispone aún de datos en cohortes humanas, ya que los eventos de reinfección no se han identificado de manera concluyente hasta el momento. En un trabajo en que la infección de macacos por SARS-CoV-2 produjo neumonía severa e indujo AcN, se realizó una reinfección a los 35 días tras la recuperación; los macacos se infectaron, pero la carga viral en faringe fue mil veces inferior a la de la primera infección y no se produjo infección pulmonar. La segunda infección correlacionó con un repunte en los títulos de AcN. Este experimento sugiere protección de AcN frente a posibles reinfecciones, pero está realizado en un plazo de tiempo muy corto. En modelos de vacunación de macacos se obtiene protección frente al desafío, aunque muchos de estos resultados no han sido publicados todavía con el filtro de los revisores.

Los bajos títulos de neutralización y la desaparición rápida de anticuerpos frente a SARS-CoV-2, si se confirma, es motivo de preocupación. Sin embargo, también es previsible que los linfocitos B memoria y las células plasmáticas que persisten produzcan anticuerpos de manera rápida en caso de una reinfección. Pero desconocemos en qué escenario nos movemos.

Dos cuestiones no pueden responderse todavía: cuál es el efecto terapéutico/protector de estos anticuerpos y su papel frente a la reinfección; y cuál es la duración de la respuesta y la generación de memoria inmune a largo plazo. Solo hay datos indirectos:

- En SARS y MERS las respuestas fueron prolongadas. En una serie de 98 pacientes recuperados de SARS, todos mantenían niveles de IgG y actividad neutralizante 2 años después de la infección. En otra serie de 13 supervivientes de MERS, el 87% presentaban títulos de neutralización y anticuerpos a los 3 años de infección.
- Los modelos animales y la experiencia con otros coronavirus que producen catarros leves apoyarían el papel protector a medio plazo de estos anticuerpos. Sin embargo, algunos autores cuestionan esta protección dada la reinfección por estos coronavirus causantes del resfriado común. Se necesitan más estudios prospectivos y experimentos de infección y neutralización cruzada *in vitro* para responder a esta pregunta.

Los trabajos en desarrollo, en que se trata a pacientes con AcN, serán definitivos para poder responder a la pregunta sobre el papel protector de los anticuerpos neutralizantes *in vivo*. Estos datos serán importantes para tener una herramienta terapéutica no solo para el tratamiento de pacientes graves, sino como fármaco de recurso en los estudios experimentales de infección de humanos o CHIM (*controlled human infection modelling*).

Es importante señalar que existe un desarrollo acelerado no sólo de vacunas, sino de anticuerpos neutralizantes para su uso terapéutico. Se han caracterizado, clonado y expresado docenas de anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*, dirigidos frente al dominio de unión al receptor (RBD) y otras regiones de la espícula viral.



En otras enfermedades infecciosas, como el sida, han demostrado su eficacia en tratar y prevenir la infección. Actualmente, a falta de una vacuna, se estudia su efecto protector en humanos. El escalado en la producción de estos anticuerpos permitirá el tratamiento de pacientes infectados y quizás la protección de grupos de alto riesgo. En la infección por el VIH, la modificación de estos anticuerpos terapéuticos permiten que se mantengan niveles elevados durante 3 meses tras la infusión de una única dosis.

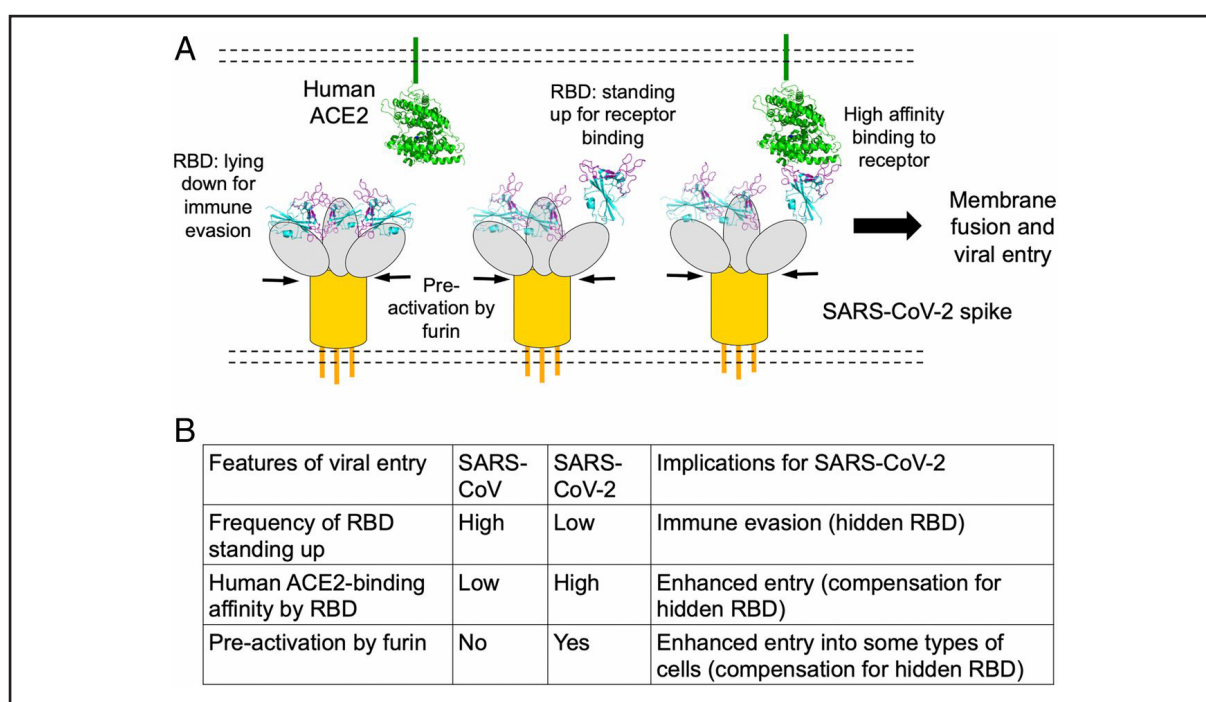
Determinantes antigénicos que son reconocidos por los anticuerpos

La espícula del SARS-CoV-2 es la diana a batir. El dominio de neutralización más importante es el de unión al receptor, denominado *receptor binding domain* (RBD), como lo demuestran experimentos con distintos anticuerpos. Sin embargo, el mapeo de los anticuerpos monoclonales generados a partir de pacientes muestra que otros dominios de la proteína son susceptibles de generar neutralización. Entre estos, el dominio de fusión en la fracción S2 de la proteína es también importante.

Algunos aspectos sobre la susceptibilidad a la neutralización de la envuelta de SARS-CoV-2 están en fase de estudio y podrían representar obstáculos para la función de los AcN.

- La espícula del SARS-CoV-2 tiene dos conformaciones denominadas *standing-up* y *lying-down* que se dan simultáneamente. En la primera, el dominio RBD tiene una alta afinidad para la unión con el receptor y es accesible a los AcN. Sin embargo, en la segunda hay un plegamiento de la proteína que podría potencialmente dificultar el acceso de los AcN a su diana. Esa forma tiene una menor afinidad por el receptor ACE2. Este déficit podría ser compensado por la actividad furina de SARS-CoV-2 (**Figura 2**).

Figura 2 Mecanismos de entrada celular del SARS-CoV-2



Fuente: Shang J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2020 (<https://www.pnas.org/content/117/21/11727>)

- Una pregunta frecuente es si las mutaciones que se están produciendo en SARS-CoV-2 pueden interferir con la neutralización o si, en otras palabras, nos encontramos ante variantes de escape. No existen datos para contestar a esta pregunta. Solo un clado, el G, tiene una mutación en la espícula del virus → D614G.
- Por último, algunos cambios introducen sitios potenciales de N-glicosilación, un mecanismo que utilizan otros virus para escapar de la acción de los anticuerpos neutralizantes mediante la generación de “escudos glicano”.

¿Pueden anticuerpos frente a otro coronavirus proteger frente a SARS-CoV-2?

En relación con este punto, no hay por el momento datos sólidos que demuestren la neutralización cruzada entre distintos coronavirus. En concreto, se ha comunicado que pacientes con infecciones con coronavirus respiratorios tienen linfocitos, especialmente CD4, con actividad frente SAR-CoV-1 y SARS-CoV-2. El papel de estos linfocitos y sus respuestas celulares que reconocen dominios conservados en todos los coronavirus como las proteínas de la cápside puede ser importante en la evolución y la gravedad de la COVID-19.

Sin embargo, hasta el momento no se han identificado anticuerpos frente a estos coronavirus capaces de neutralizar los virus SARS. La propuesta de infectarse con estos virus más banales clínicamente como un medio de vacunación cruzada no tiene fundamento con los datos actuales. Para confirmarlo deben realizarse estudios que demuestren una correlación entre la existencia de anticuerpos y respuestas celulares frente a coronavirus catarrales y la evolución de la COVID-19. Los estudios realizados con sueros de pacientes recuperados de SARS y MERS no han demostrado una reacción cruzada que pudiera proteger frente a SARS-CoV-2. Hasta el momento solo se ha aislado a partir de un paciente recuperado de SARS un anticuerpo frente al dominio de fusión que podría bloquear ambos virus.

Otro aspecto más distante, pero relacionado con este, es la propuesta de vacunar frente a otros patógenos para aumentar las respuestas de inmunidad innata, especialmente las rutas del interferón. El objetivo sería levantar una barrera inmunitaria inespecífica —no basada en anticuerpos o linfocitos citotóxicos— que dificulte la infección. En concreto, se ha propuesto la revacunación frente a polio. Esta propuesta es una hipótesis teórica no basada en datos concretos y tiene algunas debilidades.

La primera es que el efecto vacunal sería transitorio, prácticamente de días, porque al estar ya vacunados el *boost* provocará esencialmente una potente respuesta de anticuerpos que neutralizaran el polio vacunal en días. Las respuestas de inmunidad innata tendrán previsiblemente un papel menor en el control y no se perpetuarán en el tiempo. La segunda crítica es que los coronavirus disponen de al menos media docena de proteínas que antagonizan el efecto del interferón clase I y clase III, por lo que es dudoso que esta barrera sea protectora.

Por último, una posibilidad —más teórica— es que la simultaneidad de dos infecciones puede provocar una selección de la respuesta inmunitaria hacia una de ellas, desatendiendo la respuesta frente a la segunda. Podría darse la paradoja de que



la vacunación frente a polio empeorara la infección de SARS-CoV-2 al estar el sistema inmunitario focalizado en combatir el virus de polio vacunal.

Métodos de determinación de anticuerpos neutralizantes

Existen varias tecnologías en desarrollo, pero en la actualidad los ensayos son modelos de infección *in vitro*. A continuación se describe el estado de las técnicas, las ventajas y limitaciones de cada una:

Test serológicos

- **Test de ELISA específicos.** Con el desarrollo de test de ELISA de segunda y tercera generación pueden detectarse anticuerpos específicos frente a dominios de la proteína expresados en su forma conformacional nativa. En concreto, existen ELISA que detectan anticuerpos frente al dominio RBD. El inconveniente es que no todos los anticuerpos que se unen a este dominio son neutralizantes, pero puede proporcionar una aproximación.
- **Competición con péptidos.** Es el abordaje complementario al previo. La unión de anticuerpos a una proteína recombinante de la espícula se compite con péptidos. Si se utilizan péptidos específicos de los dominios de neutralización podemos estimar la proporción de anticuerpos neutralizantes presentes en la muestra. El inconveniente de este abordaje es su baja sensibilidad, ya que no detectará anticuerpos presentes en baja concentración. En segundo lugar, se necesita un panel de péptidos solapantes muy amplio, lo que encarece la prueba.

Test de infección *in vitro*

Son los más utilizados y representan el *gold standard* de la técnica. Estos test analizan la actividad neutralizante en suero o plasma mediante la incubación de una preparación viral con el suero del paciente a varias diluciones. Como se ha comentado previamente, se compara el grado de infección en ausencia de suero y en presencia de las distintas diluciones del suero. La dilución con la que se inhibe el 50% de la infección se denomina *concentración inhibitoria 50* (IC50), y la dilución del plasma que la consigue es el *título de neutralización*. Un título de 1:1.280 quiere decir que un plasma diluido 1.280 veces es capaz de neutralizar la infección viral en un 50% *in vitro*. Lo que varía es el virus que se utiliza.

- **Inhibición de la infección con una variante natural.** En estos ensayos clásicos, un aislado de SARS-CoV-2 se crece en cultivos celulares. El *stock* obtenido se titula para ver su grado de infectividad y virulencia. Los cultivos van a morir en un tiempo dependiente de la dosis con la que son infectados. Habitualmente se selecciona una dosis viral que provoque la muerte del cultivo en 48-72 horas. Al final de este tiempo se analiza la viabilidad del cultivo en condiciones de infección con y sin la neutralización previa del virus con distintas dosis de



plasma del paciente. La lectura de este test es la viabilidad celular. Las principales limitaciones de este abordaje son la necesidad de trabajar en condiciones P3 estrictas, sobre todo en el proceso de generación del *stock* viral, y que medimos la infección de manera indirecta —protección frente al efecto citopático— y no directa —cuantificación de la replicación—.

- **Utilización de virus pseudotipados.** En este abordaje se genera un virus “quimera”, que consiste en el núcleo de un virus defectivo que se recubre con una membrana que lleva la proteína S de SARS-CoV-2. De esta manera se puede medir la neutralización sobre este virus quimérico que se denomina *pseudotipo*, que entra en la célula mediante la proteína S de SARS-CoV-2. Estos virus se ponen en contacto con el suero del paciente y se realiza la infección para determinar su IC50. Las ventajas son que puede trabajarse en nivel 2 de bioseguridad, ya que el virus es defectivo y solo infecta un ciclo, y que la generación de *stock* es muy sencilla. Una ventaja adicional es que en el virus de la plataforma se introduce un gen marcador que se expresa con la replicación viral, habitualmente luciferasa o una proteína fluorescente. En las células infectadas se cuantifican los niveles de estas proteínas en presencia o ausencia de suero y se estiman la IC50 y el título de neutralización. Otra ventaja añadida es que, al trabajar con ADN, es muy fácil introducir por mutagénesis dirigida variantes de SARS-CoV-2 y estudiar si el suero neutraliza las distintas variantes que circulan en un país. La dificultad es que es una técnica algo delicada que exige experiencia en la misma para obtener datos robustos.

Consideraciones finales

El estudio de la generación y caracterización de los anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 es uno de los campos de investigación más dinámicos en la epidemia COVID-19. Los AcN son el elemento más importante a generar por una vacuna preventiva, pero también un potencial tratamiento para pacientes graves. Los datos de este informe están realizados con la evidencia disponible en este momento, pero debe revisarse conforme se publiquen los estudios en marcha.

Por último, es importante recordar que la respuesta del sistema inmunitario no se limita a generar anticuerpos, sino que existen otros mecanismos de defensa, como los sistemas del interferón y, muy especialmente, las respuestas celulares específicas, linfocitos CD4 y CD8, que construyen respuestas potentes frente a la infección y que también contribuyen, con los anticuerpos neutralizantes, a la protección generada por las vacunas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds.). *Cellular and Molecular Immunobiology*. 7.^a ed. Elsevier; 2012.
- Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, Jiang K, Asthagiri Arunkumar G, Jurczyszak D, Polanco J, Bermudez-Gonzalez M, Kleiner G, Aydillo T, Miorin L, Fierer D, Amarilis Lugo L, Milunka Kojic E, Stoeber J, Liu STH, Cunningham-Rundles C, Felgner PL, Moran T, Garcia-Sastre A, Caplivski D, Cheng A, Kedzierska K, Vapalahti O, Hepojoki JM, Simon V, Krammer F. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. medRxiv [Preprint]. 2020 Apr 16:2020.03.17.20037713. doi: 10.1101/2020.03.17.20037713. Update in: Nat Med. 2020 May 12. doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, Tostanoski LH, Yu J, Maliga Z, Nekorchuk M, Busman-Sahay K, Terry M, Wrijil LM, Ducat S, Martinez DR, Atyeo C, Fischinger S, Burke JS, Slein MD, Pessaint L, Van Ry A, Greenhouse J, Taylor T, Blade K, Cook A, Finneyfrock B, Brown R, Teow E, Velasco J, Zahn R, Wegmann F, Abbink P, Bondzie EA, Dagotto G, Gebre MS, He X, Jacob-Dolan C, Kordana N, Li Z, Lifton MA, Mahrokhian SH, Maxfield LF, Nityanandam R, Nkolola JP, Schmidt AG, Miller AD, Baric RS, Alter G, Sorger PK, Estes JD, Andersen H, Lewis MG, Barouch DH. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*. 2020;369(6505):812-7. doi: 10.1126/science.abc4776.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, Rawlings SA, Sutherland A, Premkumar L, Jadi RS, Marrama D, de Silva AM, Frazier A, Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A. 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.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
- Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, Hu J, Xu W, Zhang Y, Lv F-J, Su K, Zhang F, Gong J, Wu B, Liu X-M, Li J-J, Qiu J-F, Chen J, Huang A-L. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*. 2020;26:1200-4. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6.
- Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, Tan Y, Cai C, Lai K, Chen R, Chan-Yeung M, Zhong N. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology*. 2006;11(1):49-53. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x.
- Payne DC, Iblan I, Rha B, Alqasrawi S, Haddadin A, Al Nsour M, Alsanouri T, Ali SS, Harcourt J, Miao C, Tamin A, Gerber SI, Haynes LM, Al Abdallat MM. Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1824-6. doi: 10.3201/eid2210.160706.
- Pinto D, Park YJ, Beltramelio M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, Jaconi S, Culap K, Zatta F, De Marco A, Peter A, Guarino B, Spreafico R, Cameroni E, Case JB, Chen RE, Havenar-Daughton C, Snell G, Telenti A, Virgin HW, Lanzavecchia A, Diamond MS, Fink K, Velesler D, Corti D. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020;583(7815):290-5. doi: 10.1038/s41586-020-2349-y.
- Poh CM, Carissimo G, Wang B, Amrun SN, Lee CY, Chee RS, Fong SW, Yeo NK, Lee WH, Torres-Ruesta A, Leo YS, Chen MI, Tan SY, Chai LYA, Kalimuddin S, Kheng SSG, Thien SY, Young BE, Lye DC, Hanson BJ, Wang CI, Renia L, Ng LFP. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. *Nat Commun*. 2020;11(1):2806. doi: 10.1038/s41467-020-16638-2.
- Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol*. 1984;13(2):179-92. doi: 10.1002/jmv.1890130208.
- Seydoux E, Homad LJ, MacCamy AJ, Parks KR, Hurlburt NK, Jennewein MF, Akins NR, Stuart AB, Wan YH, Feng J, Whaley RE, Singh S, Boeckh M, Cohen KW, McElrath MJ, Englund JA, Chu HY, Pancera M, McGuire AT, Stamatatos L. Analysis of a SARS-CoV-2-Infected Individual Reveals Development of Potent Neutralizing Antibodies with Limited Somatic Mutation. *Immunity*. 2020;53(1):98-105.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.001.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-74. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30196-1.
- Wu Y, Wang F, Shen C, Peng W, Li D, Zhao C, Li Z, Li S, Bi Y, Yang Y, Gong Y, Xiao H, Fan Z, Tan S, Wu G, Tan W, Lu X, Fan C, Wang Q, Liu Y, Zhang C, Qi J, Gao GF, Gao F, Liu L. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*. 2020;368(6496):1274-8. doi: 10.1126/science.abc2241.



- Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, Zhou Q, Ye H, Ma Y, Li H, Wei X, Cai P, Ma WL. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1930-4. doi: 10.1093/cid/ciaa461.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-34. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
- Zohar T, Alter G. Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. *Nature Reviews in Immunology*. 2020;20:392-4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0359-5>.

Artículos no evaluados por pares

- Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, Ling Y, Zhang Y, Xun J, Lu L, Jiang S, Lu H, Wen Y, Huang J. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv*. 2020.03.30.20047365; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
- Paranjpe I, Russak A, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, Johnson KW, Danieleto M, Golden E, Meyer D, Singh M, Somani S, Manna S, Nangia U, Kapoor A, O'Hagan R, O'Reilly PF, Huckins LM, Glowe P, Kia A, Timsina P, Freeman RM, Levin MA, Jhang J, Firpo A, Kovatch P, Finkelstein J, Aberg JA, Bagiella E, Horowitz CR, Murphy B, Fayad ZA, Narula J, Nestler EJ, Fuster V, Cordon-Cardo C, Charney DS, Reich DL, Just AC, Bottinger EP, Charney AW, Glicksberg BS, Nadkarni G. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Apr 23:2020.04.19.20062117. doi: 10.1101/2020.04.19.20062117.
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, Agudelo M, Barnes CO, Gazumyan A, Finkin S, Hägglöf T, Oliveira TY, Viant C, Hurley A, Hoffmann HH, Millard KG, Kost RG, Cipolla M, Gordon K, Bianchini F, Chen ST, Ramos V, Patel R, Dizon J, Shimeliovich I, Mendoza P, Hartweg H, Nogueira L, Pack M, Horowitz J, Schmidt F, Weisblum Y, Michailidis E, Ashbrook AW, Waltari E, Pak JE, Huey-Tubman KE, Koranda N, Hoffman PR, West AP Jr, Rice CM, Hatzioannou T, Bjorkman PJ, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020;584(7821):437-42. doi: 10.1038/s41586-020-2456-9.
- Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claer L, Quentric P, Fadlallah J, Ghillani P, Gunn C, Hockett R, Mudumba S, Guihot A, Luyt C-E, Mayaux J, Beurton A, Fourati S, Lacorte J-M, Yssel H, Parizot C, Dorgham K, Charneau P, Amoura Z, Gorochoff G. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020.06.10.20126532; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532>.
- Li Y, Lai DY, Zhang HN, Jiang HW, Tian X, Ma ML, Qi H, Meng QF, Guo SJ, Wu Y, Wang W, Yang X, Shi DW, Dai JB, Ying T, Zhou J, Tao SC. Linear epitopes of SARS-CoV-2 spike protein elicit neutralizing antibodies in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(10):1095-7. doi: 10.1038/s41423-020-00523-5.
- Danh K, Karp DG, Robinson PV, Seftel D, Stone M, Simmons G, Bagri A, Schreiber M, Buser A, Holbro A, Battegay M, Corash LM, Hanson C, Tsai CT. Detection of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies with a cell-free PCR assay. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Jun 2:2020.05.28.20105692. doi: 10.1101/2020.05.28.20105692.
- Brochot E, Demey B, Touzé A, Belouzard S, Dubuisson J, Schmit JL, Duverlie G, Francois C, Castelain S, Helle F. Anti-spike, Anti-nucleocapsid and Neutralizing Antibodies in SARS-CoV-2 Inpatients and Asymptomatic Individuals. *Front Microbiol*. 2020;11:584251. doi: 10.3389/fmicb.2020.584251.
- Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, Jebbink MF, Matser A, Kinsella CM, Rueda P, Ieven M, Goossens H, Prins M, Sastre P, Deijns M, van der Hoek L. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med*. 2020;26:1691-3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>.
- Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Chazal M, Dufloo J, Planas D, Buchrieser J, Rajah MM, Robinot R, Porrot F, Albert M, Chen K-Y, Crescenzo B, Donati F, Anna F, Souque P, Gransagne M, Bellalou J, Nowakowski M, Backovic M, Bouadma L, Le Fevre L, Le Hingra Q, Descamps D, Pourbaix A, Yazdanpanah Y, Tondeur L, Besombes C, Ungeheuer M-N, Mellon G, Morel P, Rolland S, Rey F, Behillil S, Enouf V, Lemaître A, Créach M-A, Petres S, Escriviou N, Charneau P, Fontanet A, Hoen B, Bruel T, Eloit M, Mouquet H, Schwartz O, van der Werf S. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv*. 2020.04.21.20068858; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>.
- Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, Grant R, Tondeur L, Grzelak L, Staropoli I, Anna F, Souque P, Fernandes-Pellerin S, Jolly N, Renaudat C, Ungeheuer MN, Schmidt-Mutter C, Collongues N, Bolle A, Velay A, Lefebvre N, Mielcarek M, Meyer N, Rey D, Charneau P, Hoen B, De Seze J, Schwartz O, Fontanet A. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *EBioMedicine*.



2020;59:102915. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102915.

Juno JA, Tan H-X, Lee WS, Reynaldi A, Kelly HG, Wragg K, Esterbauer R, Kent HE, Batten CJ, Mordant FL, Gherardin NA, Pymm P, Dietrich MH, Scott NE, Tham W-H, Godfrey DI, Subbarao K, Davenport MP, Kent SJ, Wheatley AK. Immunogenic profile of SARS-CoV-2 spike in individuals recovered from COVID-19. medRxiv. 2020.05.17.20104869; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.20104869>.

Ng DL, Goldgof GM, Shy BR, Levine AG, Balcerek J, Bapat SP, Prostko J, Rodgers M, Collier K, Pearce S, Franz S, Du L, Stone M, Pillai SK, Sotomayor-Gonzalez A, Servellita V, Martin CSS, Granados A, Glasner DR, Han LM, Truong K, Akagi N, Nguyen DN, Neumann NM, Qazi D, Hsu E, Gu W, Santos YA, Custer B, Green V, Williamson P, Hills NK, Lu CM, Whitman JD, Stramer S, Wang C, Reyes K, Hakim JMC, Sujishi K, Alazze F, Pham L, Oon CY, Miller S, Kurtz T, Hackett J Jr, Simmons G, Busch MP, Chiu CY. SARS-CoV-2 seroprevalence and neutralizing activity in donor and patient blood from the San Francisco Bay Area. medRxiv [Preprint]. 2020 May 25:2020.05.19.20107482. doi: 10.1101/2020.05.19.20107482.

Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann A, Cornaby C, Bartelt L, Weiss S, Park Y, Edwards CE, Weimer E, Scherer EM, Roupael N, Edupuganti S, Weiskopf D, Tse LV, Hou YJ, Margolis D, Sette A, Collins MH, Schmitz J, Baric RS, de Silva AM. The RBD Of The Spike Protein Of SARS-Group Coronaviruses Is A Highly Specific Target Of SARS-CoV-2 Antibodies But Not Other Pathogenic Human and Animal Coronavirus Antibodies. medRxiv [Preprint]. 2020 May 10:2020.05.06.20093377. doi: 10.1101/2020.05.06.20093377.

Enlaces de interés

Entender lo anticuerpos neutralizantes. Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH (gtt-VIH): <http://gtt-vih.org/book/print/1766>

Estudian el potencial de los anticuerpos neutralizantes en tratamientos y vacunas. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Estudian-el-potencial-de-los-anticuerpos-neutralizantes-en-tratamientos-y-vacunas>

El 99% de los infectados de coronavirus genera anticuerpos. En Materia, *El País*: <https://elpais.com/ciencia/2020-05-14/el-99-de-infectados-de-coronavirus-genera-anticuerpos.html>

La inmunidad frente al coronavirus no es tan duradera: a los dos meses bajan los anticuerpos. En Nius: https://www.niusdiario.es/ciencia-y-tecnologia/ciencia/inmunidad-frente-coronavirus-no-tan-duradera-dos-meses-bajan-anticuerpos_18_2967045304.html



18. DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE A SARS-CoV-2

Mayte Coiras, José Alcamí

27 de mayo de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

José A. Plaza, Pampa Molina

Las vacunas tienen el objetivo de prevenir el desarrollo de una infección. Se basan en la introducción en el organismo de un microorganismo modificado para que el sistema inmunitario se defienda de él y genere “memoria” inmunitaria. De esta manera, cuando aparezca la verdadera infección, el organismo podrá combatirla de manera efectiva sin que llegue a desarrollarse la enfermedad.

Actualmente no existe ninguna vacuna frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2, aunque ya hay varios proyectos en desarrollo que esperan conseguir una vacuna efectiva en un plazo aproximado de algo más de un año para la enfermedad COVID-19. La ciencia tiene por delante uno de los mayores retos de la época moderna: unir fuerzas para conseguir una vacuna lo antes posible.

Para desarrollar una vacuna hay que seguir siempre los mismos pasos:

- Conocer en profundidad la biología y comportamiento del microorganismo que causa la infección y la enfermedad.
- Identificar los “dominios” o partes de ese microorganismo capaces de inducir una respuesta inmunitaria en el organismo cuando se produce la infección.
- Desarrollar un prototipo de vacuna que genere esta respuesta defensiva sin llegar a generar enfermedad.
- Evaluar la seguridad, toxicidad y eficacia de este prototipo, una labor que realizan las autoridades sanitarias a través de agencias reguladoras, en el caso de España la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Por último, fabricar las dosis necesarias de la nueva vacuna para ponerla a disposición de la comunidad médica y la población, siguiendo las decisiones de las autoridades sanitarias en torno a su uso.

En el caso del nuevo coronavirus, aún se desconocen muchas de sus características biológicas, es decir, no se ha definido bien su comportamiento, algo fundamental para desarrollar un prototipo de vacuna. Con respecto al “dominio” del virus que induce la respuesta inmunológica, sí se sabe que el objetivo sobre el que actuar es la proteína denominada “S” (Spike).

En cuanto al desarrollo de prototipos de vacunas, se puede diferenciar entre las investigaciones que se basan en vacunas clásicas y las que optan por métodos innovadores. Los desarrollos clásicos se agrupan en tres tipos: lo que trabajan con virus inactivados, los que lo hacen con virus atenuados y los que usan subunidades de proteínas del virus. Los abordajes innovadores utilizan el material genético del virus para desencadenar la respuesta inmunitaria, bien en forma “desnuda” o bien introduciendo este material genético —ADN o ARN— en vectores, herramientas que permiten su transporte y distribución en el organismo.



Como en todos los desarrollos de vacunas, el proceso deberá seguir diferentes fases. Una vez se haya localizado, con estudios en laboratorio, el elemento patógeno que va a desencadenar la respuesta inmunitaria sin causar enfermedad, se procederá a los estudios con modelos animales, lo que se conoce como fase preclínica de la investigación. Si esta fase tiene éxito, el prototipo de vacuna se probará en personas, lo que se conoce ya como ensayo clínico, siguiendo las fases I, II, III y IV, a lo largo de las cuales se va evaluando la seguridad y la eficacia de la vacuna en grupos cada vez más amplios de pacientes.

Ya que la infección por SARS-CoV-2 y la consecuente pandemia por COVID-19 han colocado al mundo en una crisis sanitaria, económica y social sin precedentes, la comunidad científica y reguladora está analizando hasta qué punto sería posible agilizar el desarrollo de estas fases en la investigación, desarrollo y producción de una posible vacuna. Se da por hecho que al menos tardará un año, pero el objetivo sería flexibilizar los trámites necesarios para, garantizando la seguridad y eficacia, poder disponer de una vacuna frente al SARS-CoV-2 lo más rápidamente posible, dada la urgencia clínica y socioeconómica.

En este sentido, iniciativas como los ensayos de exposición a la infección, entre otras posibles iniciativas, están abriendo debates bioéticos. Además, hay que tener en cuenta la complejidad que supondrá, si se logra desarrollar con éxito una vacuna, abastecer a la población mundial en la que se recomiende su uso. La capacidad de la industria para fabricar dosis puede ser limitada y, por otro lado, existe el debate en torno al acceso a una posible vacuna, protagonizado por cuestiones como las patentes y licencias, la equidad en el suministro y los precios.

Presentación

La vacunación es un “simulacro” de infección, una forma de provocar al sistema inmunitario para que se active frente a un microorganismo determinado. Se basa en la capacidad del sistema inmunológico de generar “memoria”. El sistema inmunitario es, junto con el sistema nervioso, el único capaz de recordar su historia, aprender de la misma y modificar su respuesta. Cuando sufre una infección se generan linfocitos memoria que guardan el “recuerdo” frente a esa infección concreta. Este proceso requiere semanas, pero la ventaja es que, si el organismo se enfrenta de nuevo al mismo germen, el sistema inmunitario reacciona en pocos días con una potente respuesta. Con las vacunas se simula el primer encuentro con un “pseudomicroorganismo” no patógeno, lo que permite al sistema prepararse para el auténtico encuentro con el virus salvaje.

Generar una vacuna es un proceso largo. Las vacunas actualmente en uso tienen un proceso de desarrollo no inferior a 5 años. Este proceso puede acelerarse, pero es difícil que los requisitos que han de cumplir para ser comercializadas requieran menos de 2 años. Estas etapas están claramente establecidas por los investigadores, compañías y agencias reguladoras de medicamentos, y se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Conocer en profundidad el germen causante de la enfermedad, su ciclo y estructura.
- Identificar los “dominios” o partes de ese microbio que inducen una respuesta inmunitaria.



- Preparar un “prototipo” basado en el patógeno que induzca respuesta inmunitaria sin provocar enfermedad.
- Evaluar el prototipo, especialmente su toxicidad y eficacia, para lo que las agencias reguladoras han generado todo un procedimiento en el desarrollo de vacunas.
- Una vez definido el prototipo eficaz, fabricar el número de dosis necesarias.

En este informe se ofrece una visión general de todos estos procesos de desarrollo de una vacuna con el ejemplo de SARS-CoV-2, incidiendo en las estrategias en curso y los procesos limitantes. No se realiza una revisión extensa de las docenas de prototipos en marcha, sobre los que aún existen pocos datos.

Conocer en profundidad el germen causante de la enfermedad

El esfuerzo que se está realizando es único en la historia de la medicina y solo la infección por el VIH puede compararse a la inversión económica e intelectual frente al nuevo coronavirus. La COVID-19 es una infección que no solo mata, sino que está cambiando la actual forma de vida social y laminando la economía. Una diferencia con el VIH es que, al tratarse de una infección aguda, la urgencia es mucho mayor y todo este esfuerzo se concentra en pocos meses.

En el momento actual, aunque se desconocen muchos aspectos de la biología de SARS-CoV-2, el conocimiento está incrementándose de manera exponencial. En el momento de escribir este informe se han publicado 11.336 artículos (PubMed), y en las plataformas prepublicación bioRxiv y medRxiv están referenciados más de 4.000 artículos. En la búsqueda bibliográfica “COVID-19 + vaccine” se identifican 66 artículos en PubMed, casi todos revisiones o editoriales, pero más de 1.100 en las plataformas prepublicación. A lo largo de este informe se citarán solo referencias bibliográficas clave o revisiones.

Identificar los “dominios” del microbio que inducen una respuesta inmunitaria

En este objetivo la investigación se guía por otros virus respiratorios en los que las vacunas generan protección por la inducción de anticuerpos neutralizantes que van dirigidos frente a la proteína de la envuelta. [La proteína S \(Spike\) de SARS-CoV-2 es el objetivo](#). El 19 de marzo de 2020 la revista *Cell* publicó la estructura de dicha proteína⁽¹⁾ y la determinación de sus epítomos inmunogénicos. Posteriormente, distintos [trabajos de modelización in silico](#) han definido epítomos tanto B como T que serían diana de respuestas humores (anticuerpos) o celulares (citotoxicidad)^(2,3).



“Prototipo” basado en el patógeno que induzca respuesta inmunitaria sin provocar enfermedad

Para generar una respuesta inmunitaria específica frente al coronavirus, la vacuna ha de contener el virus completo o una parte de él. [Se pueden distinguir dos grupos de vacunas](#), las clásicas y las innovadoras⁽⁴⁾. En una [reciente revisión](#) publicada en *Nature*⁽⁵⁾, se presenta una muy buena infografía de los prototipos que se describen a continuación.

Vacunas clásicas, seguras pero con algunos inconvenientes

Se agrupan en tres tipos de vacunas: virus inactivados, virus atenuados y subunidades de proteínas:

- Las vacunas inactivadas son preparaciones de virus del SARS-CoV-2 que crece en cultivos celulares y que se destruye mediante calor o fijación por productos químicos. Este virus, una vez inyectado, inducirá una respuesta inmunitaria frente a distintos componentes de su estructura. La ventaja de esta vacuna es que es muy segura y es relativamente fácil de fabricar. El principal inconveniente es que son vacunas poco potentes y que tienen que estar adecuadamente purificadas para su uso en humanos. Este abordaje está en desarrollo y [se han realizado ya ensayos en animales](#), a los que esta vacuna parece proteger frente a la infección⁽⁶⁾.
- Las vacunas atenuadas son virus vivos modificados para no ser peligrosos. Para generar estas vacunas se requiere un conocimiento en profundidad del virus para conocer cuáles de sus genes son los que causan más daño, lo que llamamos “genes de virulencia”⁽⁷⁾. Una vez identificados, se generan virus delecionados o mutados en estos genes, un proceso complejo que requiere técnicas avanzadas de genética reversa. La ventaja de este abordaje es que las vacunas resultantes son muy potentes porque se reproduce la replicación viral, mientras que el inconveniente es que se requieren estudios de seguridad exhaustivos para garantizar la atenuación viral perseguida.
- Proteínas recombinantes. En el caso de SARS-CoV-2, como se ha explicado previamente, la proteína diana es la de su superficie, la proteína S. Numerosos prototipos de vacunas se basan en la síntesis y expresión de esta proteína, que sintetizan y expresan la proteína bajo distintas formas. La ventaja es que es una vacuna muy segura, pero su potencia puede ser baja o insuficiente cuando se suministra en forma de proteína soluble. Para potenciar su acción, una estrategia es incorporarla anclada en una “plataforma”, como las *viral like particles* o nanopartículas, que le confieren una estabilidad mayor y una mayor potencia en la presentación antigénica. En este tipo de vacunas es importante conocer muy bien la estructura de la proteína para inducir anticuerpos neutralizantes frente a la misma. Muchas proteínas virales tienen diferentes conformaciones —nativa, intermedia, prefusión—, y se debe inmunizar con la estructura del *Spike*, más inmunogénica y que genera anticuerpos neutralizantes.



Vacunas innovadoras: arriesgadas, pero con algunas ventajas

Los prototipos seleccionados en la actualidad por China y Estados Unidos, en colaboración con grandes compañías farmacéuticas que trabajan en vacunas, no son clásicos, sino innovadores. En cada uno de estos prototipos se van a invertir no menos de mil millones de dólares. En estos modelos se utilizan como inmunógenos los ácidos nucleicos del virus (ADN o ARN), bien en forma “desnuda” o insertados en vectores de expresión viral.

- **ADN y ARN virales.** Tanto el ADN como el ARN “desnudos” son capaces de inducir inmunidad, pero a veces no generan respuestas inmunitarias suficientemente potentes. La mayoría de los prototipos en desarrollo codifican por la proteína S del virus. El ADN debe ser administrado mediante electroporación para ser introducido en la célula. El ARN suele encapsidarse en nanopartículas, generalmente lipopartículas, para ser internalizado en las células. Estos prototipos son muy seguros y su producción es sencilla, así como el escalado, lo que representa grandes ventajas para el desarrollo rápido y la urgencia que supone la obtención de una vacuna frente a SARS-CoV-2. Sin embargo, no se ha aprobado su uso para ninguna vacuna hasta el momento.
- **Vectores virales.** En estos modelos genes de SARS-CoV-2, habitualmente el que codifica por la proteína S, se inserta en vectores virales infecciosos que se utilizan como “transportadores” del gen que es vehiculizado y expresado en el interior de la célula. Los vectores virales más utilizados son poxvirus (MVA, virus de Ankara modificado), sarampión y distintos adenovirus (AD5, Chimp-Adeno). Algunos de estos vectores son replicativos e inducen respuestas más potentes, pero requieren más estudios de seguridad. Una duda que se plantea con estas vacunas es el impacto de la respuesta frente al vector y si puede afectar a la respuesta frente al inserto. Los vacunados frente a viruela desarrollarán respuestas memoria frente a MVA, así como los sujetos que hayan sufrido infecciones por adenovirus 5 (aproximadamente la mitad de la población), y toda la población tendrá respuesta frente a sarampión.

En estos momentos se están desarrollando más de 80 prototipos. La mitad corresponden a la categoría de vacunas novedosas —vectores virales y ácidos nucleicos libres—; un tercio son proteínas solubles, y solo media docena de prototipos se basan en los modelos más clásicos de virus atenuados o inactivados.

Evaluar el prototipo: papel de las agencias reguladoras

Las agencias reguladoras han generado todo un procedimiento en el desarrollo de vacunas, ya que deben valorar su seguridad, toxicidad y eficacia, para lo que tienen protocolos muy estrictos para aprobar una vacuna como apta para el mercado. Es importante recordar que se trata de un medicamento que se utiliza en población sana, en ocasiones de manera masiva, por lo que los efectos secundarios no son tolerables en el mismo grado en que se autoriza un fármaco.

Este proceso se puede sistematizar en las siguientes etapas:



- **Fase de ciencia básica.** Como se ha explicado, para el desarrollo de una vacuna eficaz, lo primero es definir un elemento del patógeno que induzca una potente respuesta del sistema inmunitario capaz de generar memoria. Esta primera fase se lleva a cabo mediante investigación básica, realizando estudios preliminares en el laboratorio mediante cultivos celulares. Una vez identificados los antígenos más inmunógenos, se deben caracterizar de manera exhaustiva para conocer todas sus propiedades fisicoquímicas, funcionales e inmunogénicas. A continuación, se deben purificar para aislarlos de otros componentes y se determinan las especificaciones de la vacuna. Finalmente, se decide la formulación, incluyendo los excipientes y adyuvantes más adecuados para mejorar la respuesta inmunitaria.
- **Fase de ensayos preclínicos.** Estos estudios se realizan en modelos animales, generalmente ratones o monos, y permiten evaluar la seguridad de la vacuna y su capacidad de generar una respuesta humoral y/o celular adecuada. Los resultados obtenidos durante estos estudios avalan la investigación posterior de la eficacia y seguridad de la vacuna en humanos.
- **Producción en condiciones aptas para el uso en humanos.** Durante la producción de la vacuna se deben seguir unos controles de calidad muy estrictos, basados en buenas prácticas de manufactura (BPM) que aseguren la consistencia de los lotes de producción y la estabilidad de las formulaciones durante el transporte y el almacenaje hasta su administración.
- **Fase I de ensayos clínicos.** Consiste en probar la vacuna en un grupo reducido de no más de 100 adultos sanos, con el objetivo de determinar cuál es la seguridad de la vacuna y sus posibles efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. Durante esta fase se establece cuál es la dosis más segura y cuál es la mejor vía de administración que, en el caso de una vacuna, suele ser por vía parenteral.
- **Fase II de ensayos clínicos.** La vacuna es administrada a un grupo más amplio de personas, generalmente entre 200 y 500 individuos sanos, con el objetivo de comprobar la seguridad y la eficacia de la vacuna. Al aumentar el número de participantes, es posible determinar si la dosis y la vía de administración seleccionadas son realmente las más adecuadas.
- **Fase III de ensayos clínicos.** Son estudios multicéntricos que incluyen un mayor número de voluntarios, siguiendo criterios de inclusión en el estudio menos estrictos, con el objetivo de disponer de una muestra más representativa de la población general. Pueden ser varios miles de pacientes pertenecientes a distintos países, de distintos grupos de edad y también con factores de riesgo para la enfermedad, que se dividen en dos grupos: uno de ellos recibe la vacuna y el otro recibe un placebo que no tiene actividad farmacológica. Esta fase es previa a la aprobación de la comercialización de una vacuna.

Una vez definido el prototipo, fabricación de dosis necesarias

Este proceso requiere una gran inversión biotecnológica y comprende dos etapas sometidas a regulación:



- **Fase de producción y escalado.** Una vez mostrada la eficacia de la vacuna, comienza viene la fase de producción a gran escala, que se realiza en factorías altamente especializadas que reúnen requisitos de control de calidad de producto.
- **Fase IV de poscomercialización.** Una vez aprobada la llegada de una vacuna al mercado, se continúa la monitorización de sus efectos sobre los individuos dentro de una población de uno o varios países. Este estudio permite identificar, además de la eficacia real de la vacuna, posibles efectos adversos no detectados en las fases anteriores, al disponer de una población más amplia y variada para su análisis.

Vacunas y COVID-19. ¿Cómo afrontar la urgencia sanitaria y socioeconómica?

El proceso de aprobación para cualquier vacuna es el que se ha descrito previamente. Sin embargo, ante la gravedad de la pandemia COVID-19 que sufrimos y sus repercusiones sanitarias y económicas, existe un debate, no exento de controversia, sobre una posible aceleración del proceso de desarrollo, aprobación y comercialización de una posible vacuna frente a SARS-CoV-2⁽⁸⁾. Entre otros frentes, están sobre la mesa cuestiones como la bioética en el proceso científico —por ejemplo, en la posible regulación de ensayos basados en la infección controlada en humanos—, el acceso equitativo a una posible vacuna —capacidad de la industria de fabricarla a gran escala, garantías de que llegue a la toda la población...— y el protagonismo que puedan tener patentes, licencias y precios si la vacuna consigue desarrollarse con éxito. La OMS ha recordado aspectos regulatorios que deben considerarse en el desarrollo de una vacuna frente al nuevo coronavirus⁽⁹⁾. En una reciente reunión de la Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias (ICMRA), que agrupa entre otras a la OMS, la FDA y la EMA, se analizaron las etapas que podrían obviarse en este desarrollo⁽¹⁰⁾, que no siempre tuvieron un acuerdo unánime. Según estas directrices, el paso a fases de ensayo en humanos podría llegar a iniciarse sin realizar estudios previos en animales, siempre que la seguridad estuviera garantizada. De hecho, tanto el prototipo de CanSino-Academia de Ciencias China como el liderado por los National Institutes of Health (NIH) de EE.UU. con Moderna, están realizando estos estudios en paralelo al ensayo fase I en humanos. Todas las revisiones y editoriales hablan de un mínimo de 18 meses para el desarrollo y puesta en el mercado de una vacuna frente a COVID-19. Sin embargo, no es descartable que puedan encontrarse vías para agilizar los pasos regulatorios y acelerar la aprobación de un prototipo, cuidando por supuesto los estándares de calidad y seguridad y evaluando siempre la eficacia⁽¹¹⁾. Los prototipos más avanzados son muy seguros y fácilmente escalables a grandes producciones, y probablemente por este motivo han sido seleccionados frente a los modelos clásicos, para poder ser utilizados en humanos en caso de urgencia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;181(2):281-92.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
2. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):671-680.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.002.
3. Lee CH, Koohy H. In silico identification of vaccine targets for 2019-nCoV. *F1000Res*. 2020;9:145. doi: 10.12688/f1000research.22507.2.
4. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52(4):583-9. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
5. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580(7805):576-77. doi: 10.1038/d41586-020-01221-y.
6. Cohen J. COVID-19 shot protects monkeys. *Science*. 2020;368(6490):456-7. doi: 10.1126/science.368.6490.456.
7. Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv Virus Res*. 2016;96:245-86. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.003.
8. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1969-73. doi: 10.1056/NEJMp2005630.
9. Relevant WHO documents for SARS-CoV-2 vaccines and other biologicals. https://www.who.int/biologicals/Relevant_WHO_documents_for_SARS-CoV-2_vaccines_and_other_biologicals.TZ.IK.7_Apr_2020.pdf?ua=1
10. ICMRA Global regulatory workshop on COVID-19 vaccine development. http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report_March%202020.pdf
11. Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 2020;368(6494):948-50. doi: 10.1126/science.abc5312.

Enlaces de interés

El Mundo busca una vacuna contra la gran pandemia del siglo. En *Materia-Ciencia, El País*: <https://elpais.com/ciencia/2020-04-11/el-mundo-busca-una-vacuna-contr-la-gran-pandemia-del-siglo.html>

Colaboración frente a competencia: ¿Quién ganará la carrera por la vacuna contra el coronavirus?. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Colaboracion-frente-a-competencia-quien-ganara-la-carrera-por-la-vacuna-contr-el-coronavirus>

Fármacos contra el coronavirus para todos: el acceso a la salud, en el punto de mira. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Farmacos-contr-el-coronavirus-para-todos-el-acceso-a-la-salud-en-el-punto-de-mira>

Piden un marco ético para probar la vacuna contra el coronavirus infectando a humanos. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Piden-un-marco-etico-para-probar-la-vacuna-contr-el-coronavirus-infectando-a-humanos>

Página web de la Organización Mundial de la Salud sobre vacunas: <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>



Parte V. Difusión y comunicación de la ciencia

19. DIFUSIÓN Y COMUNICACIÓN DE LA CIENCIA

José A. Plaza, Elena Primo, Cristina Bojo, Pampa Molina

19 de abril de 2020

***Importante:** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en el momento de su realización y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

Resumen divulgativo

La pandemia de COVID-19 está poniendo de mayor relieve la evolución que la difusión y la comunicación de la ciencia ya llevan tiempo experimentando. Tanto la ciencia como su difusión están viviendo un punto de inflexión, y algunos de los cambios que se observaban en los últimos años se están acelerando y están ganando relevancia con la cobertura informativa del nuevo coronavirus.

Para entender estos cambios hay que saber de qué manera se difunde la ciencia. En el ámbito profesional, una de las principales formas que tiene la comunidad investigadora de dar a conocer su trabajo es la publicación de artículos científicos, que describen en revistas científicas las investigaciones y sus resultados. Estos artículos, que se publican en revistas de diferente prestigio, son revisados y evaluados por otros investigadores antes de salir a la luz, proceso que se conoce como “revisión por pares” o “peer review”. Esta es una de las características del método científico, un consenso profesional que también obliga a que los resultados de una investigación sean reproducibles para considerarlos como válidos.

Una vez publicados en revistas científicas, para acceder a los artículos científicos la comunidad investigadora debe pagar tasas. En las últimas décadas está cobrando relevancia el “Open Access” o “Acceso Abierto”, un movimiento que promueve un acceso libre y sin restricciones a la información producida por los investigadores, así como su reutilización. Este concepto trata de cambiar el modelo establecido, en el que la comunidad investigadora no siempre tiene un acceso fácil y gratuito al trabajo de sus colegas. Al respecto, la existencia de repositorios de los llamados “preprints”—artículos científicos que aún no han sido revisados ni publicados en una revista científica— supone otro factor en la ecuación de la difusión de la ciencia.

Otra de las maneras de comunicar ciencia entre los propios científicos es la celebración de congresos y reuniones, en las que cada especialidad reúne a sus científicos para presentar resultados de investigaciones, exponer los últimos avances en su campo y debatir temas de actualidad. La pandemia ha provocado que muchos se suspendan o retrasen, y está haciendo aflorar alternativas virtuales. Por otro lado, las redes sociales y todas las opciones que da Internet (foros científicos, blogs...) son otras vías utilizadas actualmente por los científicos para dar a conocer su trabajo; estas herramientas también están siendo protagonistas en los últimos meses.

En cuanto a la difusión de la ciencia a la sociedad, los medios de comunicación tienen un papel muy relevante. Tanto los medios especializados en cuestiones científicas —que se dedican solo a tratar la ciencia— como los denominados generalistas —que tienen secciones concretas en las que hablan sobre ciencia— tienen la responsabilidad de contar a la sociedad los avances y debates científicos de manera veraz. El interés sanitario, social, político y económico, unido al crecimiento de los contenidos científicos, está provocando que la ciencia gane mucho espacio y tiempo en los medios.



Por su parte, la divulgación científica es un ámbito cuya presencia e importancia ha crecido en los últimos años. Muchos científicos y expertos en ciencia dedican parte de su tiempo y trabajo a explicar su labor a la ciudadanía utilizando diversos métodos que, aunque tienen cosas en común con la comunicación y el periodismo, cuentan con sus propias reglas y dinámicas. Al igual que en la comunicación de la ciencia entre profesionales, cuando se trata de llegar a la sociedad a través de la divulgación, las redes sociales e Internet pueden tener un papel fundamental, como se está demostrando en los últimos meses.

También merece la pena conocer el concepto de ciencia ciudadana, que parte de la generación y desarrollo de una mayor cultura científica entre la sociedad para implicar directamente a las personas en el propio desarrollo de la ciencia.

Son muchos los factores que, tanto de forma individual como conjunta, están siendo protagonistas en esta crisis, y muchos de ellos están relacionados con la agilidad, la rapidez y la inmediatez en la comunicación.

- *El debate en torno al modelo de publicaciones y revistas científicas, el [movimiento de Open Access](#), para que la información científica sea más accesible, y la forma en la que se escriben, evalúan, revisan y publican los artículos científicos están protagonizando cambios en la comunicación “profesional” de la ciencia.*
- *La proliferación de artículos en forma de “preprint”, que no han sido revisados por la comunidad científica y necesitan de evaluación y confirmación, puede ser un arma de doble filo: su posible utilidad para la ciencia contrasta con la complejidad de difundirlos a la sociedad.*
- *La suspensión de los clásicos congresos y reuniones científicas, debido a la necesidad de confinamiento y distancia física, genera nuevas formas de relación y formación científica basadas en alternativas digitales y online.*
- *La influencia de los medios de comunicación es determinante, con importancia de factores como la crisis del negocio, la especialización de los periodistas, la precariedad laboral y la revolución digital.*
- *El modo en que los científicos, los medios de comunicación y la ciudadanía difunden los avances científicos [tiene en las redes sociales una herramienta clave ya consolidada](#). Los datos “vuelan” y su análisis es cada vez más complejo.*
- *La desinformación, la [infoxicación](#) y la amenaza de las noticias falsas afectan cada vez más a todos los actores de la comunicación científica. El coronavirus está siendo el mejor ejemplo.*
- *La divulgación científica, cada vez más extendida entre los investigadores, el periodismo y la sociedad, reclama un lugar destacado. La ciencia y sus mecanismos de difusión deben cuidar que la presencia de creadores de opinión mantenga estándares de calidad, veracidad e independencia política o ideológica.*
- *La ciencia está ganando protagonismo social, aunque [la cultura científica de la sociedad no va a la par](#).*
- *La ciencia ciudadana, que busca implicar más a las personas en investigación y que lleva años desarrollándose, podría encontrar nuevas oportunidades tras esta crisis.*

El nuevo coronavirus y la enfermedad COVID-19 pueden ser el desencadenante de una nueva época de cambio en la comunicación científica.

Una parte fundamental de la ciencia es su difusión: tanto los propios científicos como la sociedad deben tener acceso a la información que genera la investigación, al menos a la financiada con fondos públicos. Si los avances científicos no se cuentan —o no se cuentan bien—, la ciencia pierde buena parte de su sentido. Si la ciencia en sí está en constante evolución, también lo está su difusión. ¿Cuáles son los mecanismos que tiene la ciencia para llegar a los propios científicos y a la sociedad? Revistas científicas, congresos, periodismo científico, medios de comunicación, plataformas de divulgación, redes sociales, ciencia ciudadana... Son muchas las formas de difusión y comunicación de la ciencia.

La pandemia de coronavirus ha puesto sobre la mesa la manera en la que cambian los mecanismos de difusión de la ciencia, ya que se están destacando y acelerando muchos procesos que ya la estaban cambiando en las últimas décadas y, especialmente, en lo que va de siglo XXI. El papel de los congresos científicos en su forma clásica, la formación continua de los investigadores, el trabajo de los medios de comunicación y el periodismo, la revisión y evaluación de publicaciones científicas... Todo está dando un vuelco. El confinamiento social también es un factor clave, ya que afecta directamente a las reuniones científicas y a parte del trabajo de los medios de comunicación.

Pero ¿cómo se difunden las investigaciones y avances científicos? El método científico dispone de sus propios canales de comunicación. La principal herramienta para comunicar la ciencia entre la propia comunidad investigadora son los artículos científicos, que se publican en revistas especializadas, aunque también existen otros muchos canales, como las reuniones y congresos científicos y las crecientes posibilidades que permite Internet (foros científicos, páginas web, blogs, redes sociales...).

Cuando la comunicación no se dirige a los propios científicos, sino a la sociedad en general, a las citadas revistas y canales digitales se añaden, entre otras herramientas, los medios de comunicación (periodismo científico), las plataformas de divulgación científica, los espacios y eventos científicos y otras múltiples vías que existen para hacer difusión social de la ciencia. La generación de una cultura científica en la sociedad se acompaña en los últimos años de conceptos como los de [ciencia abierta](#) y [ciencia ciudadana](#).

Ciencia para científicos y expertos

Publicaciones científicas: el artículo o *paper*

¿Cuál es el proceso que se sigue para dar a conocer a la comunidad científica los avances en las diferentes disciplinas de la ciencia? Cuando se lleva a cabo una investigación y, siguiendo las normas del método científico, se alcanzan unos resultados, los autores tratan de publicarlos en una revista científica.

Para ello, remiten la información para que sea revisada por los editores de la revista, que evalúan si el trabajo corresponde a su campo de especialización científica y si cumple diferentes aspectos de calidad y originalidad exigidos por la revista.



Pasada esta etapa, los editores envían el trabajo a otros científicos especialistas en ese mismo campo de estudio, denominados *revisores*, para que lo valoren desde el punto de vista científico-técnico, de forma totalmente desinteresada y “ciega” —es decir, el revisor no suele saber a quién está revisando—. Este proceso se conoce como *revisión por pares*.

En este proceso, los revisores suelen hacer críticas y dar consejos sobre aspectos concretos del trabajo y emiten un informe, normalmente anónimo para los autores del trabajo, que es utilizado por los editores de la revista para decidir si el trabajo debe ser rechazado, corregido o si está listo para publicarse en su revista. Los revisores, miembros de la comunidad científica que evalúan los trabajos de forma imparcial, tratan de asegurar que el conocimiento que se quiere publicar es válido, está contrastado científicamente y respeta las normas académicas del método científico.

El formato en el que aparecen publicados estos resultados se conoce como artículo científico, *paper* en el argot de la investigación. Los estudios científicos en los que se publican los avances tienen un lenguaje bastante técnico, ya que se dirigen principalmente a otros científicos, y una estructura definida que suele respetarse en la mayoría de casos:

- En primer lugar, casi siempre cuentan con un *abstract* o resumen corto de la investigación en cuestión, de unas 200-300 palabras, en el que se describen los principales resultados.
- Le sigue una *introducción*, en la que se pone en contexto el trabajo.
- A continuación, los autores escriben una parte dedicada a la *metodología* de la investigación, en la que explican cómo se ha llevado a cabo el estudio y describen los métodos utilizados.
- Después se incluye una descripción de los *resultados*, en la que los investigadores concretan lo expuesto de forma resumida en el *abstract*.
- Tras los resultados se añade una *discusión*, donde los autores explican las consecuencias que puede tener su trabajo para el ámbito científico en el que trabajan.
- Por último, se añade la *bibliografía*, que recoge referencias a estudios y artículos anteriores de relevancia para el tema tratado.

Publicar en revistas científicas es uno de los objetivos de los investigadores y unas de las vías para que la ciencia avance. Da prestigio, permite que la comunidad investigadora lea ese trabajo, es un medio eficaz para compartir conocimiento y es uno de los indicadores para medir la productividad y el desempeño de un científico. El proceso de publicación de un artículo científico es a veces largo e implica tener en cuenta que, desde que un investigador envía la información a una revista hasta que esta lo publica en forma de *paper*, pueden pasar varios meses, incluso cerca de un año.

No todas las revistas tienen la misma consideración profesional, ni es igual de sencillo publicar en todas ellas, ya que tienen diferentes niveles de “calidad” y diferentes requerimientos, más o menos estrictos. Uno de los indicadores más utilizados para medir la calidad de las revistas es el denominado “factor de impacto”,



una medida que hace referencia al número de veces que se citan los artículos que se publican en esa revista concreta por parte de la comunidad científica.

Las revistas científicas se suelen clasificar por áreas de conocimiento (en el caso de la biomedicina, Enfermedades Infecciosas, Virología, Cáncer..., aunque también las hay que tratan avances biomédicos globales). En cada área de conocimiento existe una clasificación o *ranking* de revistas en función de su factor de impacto; de este modo, los artículos científicos se evalúan en función de dónde se han publicado, y alcanzan un mayor prestigio cuanto más alto esté en el *ranking* la revista en la que aparecen.

Las diferentes agencias de acreditación, evaluación y financiación del trabajo que realizan los científicos basan sus evaluaciones, fundamentalmente, en la cantidad y la calidad de las revistas donde publican sus trabajos, que se mide a través de uno de los indicadores bibliométricos calculado y publicado de forma anual por la base de datos [Web Of Science](#), el llamado *Journal Impact Factor*. Así, el factor de impacto se ha convertido en una de las herramientas de evaluación de la calidad científica más utilizadas, pero este modelo puede dejar de lado la medición del número de citas que logra cada artículo como parámetro más exacto para medir su impacto y la evaluación de la calidad del propio artículo.

Al respecto, desde hace años hay debate en la comunidad científica en torno a los factores que miden la calidad de las investigaciones publicadas. En este sentido, en 2012 se publicó la [Declaración de San Francisco DORA](#), que propone no utilizar en la evaluación de los investigadores las métricas basadas en el factor de impacto, sino tener más en cuenta la calidad individual de los artículos de investigación.

Entre las revistas científicas más conocidas y con mayor prestigio se encuentran [Science](#) y [Nature](#) —multidisciplinares, cubren diversos ámbitos científicos— y [The New England Journal of Medicine \(NEJM\)](#), [British Medical Journal \(BMJ\)](#) y [The Lancet](#) —sobre biomedicina—, entre otras. También existen plataformas de metaanálisis, como [Cochrane](#), que reúnen diferentes revisiones científicas en torno a un ámbito en concreto para mostrar el ámbito de evidencia existente.

El modelo de difusión y publicación científica lleva tiempo en crisis, en el sentido de que está cambiando y evolucionando. Uno de los debates más recurrentes entre la comunidad científica es la creciente carrera por publicar más y más artículos en revistas, y tratar de hacerlo en las de alto impacto.

Publicar es actualmente el principal modo de evaluar y valorar su trabajo, pero genera una necesidad de “producir” resultados científicos que, llevado al extremo, puede minar la calidad de las publicaciones e incluso alentar el fraude científico. Al respecto, existe el concepto de *publish or perish* (publicar o perecer), que refleja el agobio que puede suponer para un científico publicar si quiere progresar en su carrera. En todo caso, las publicaciones científicas son el medio por el que los científicos comunican los avances y hallazgos a sus pares; son algunos criterios que determinan el currículum de un investigador y el uso que se le da al factor de impacto los que pueden generar polémica.

También cabe citar un factor aparecido en los últimos años: la “carrera” por publicar ha generado desequilibrios como el que causan las llamadas “revistas depredadoras”,



publicaciones que recogen investigaciones científicas sin evaluar correctamente su calidad, facilitando la publicación de un estudio pero sin ceñirse a las normas de publicación del método científico.

La pandemia de COVID-19 está avivando el debate sobre la difusión de la ciencia. La rapidez con la que se genera conocimiento y la necesidad de avanzar en soluciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas en esta pandemia está haciendo que se utilice más un tipo de publicación científica, conocida como *preprint*. Se trata de estudios que incluyen conclusiones que aún no han sido revisadas por la comunidad científica, y que solo cuentan con la validación de sus propios autores, ya que todavía no se han sometido a la revisión por pares.

Plataformas como [bioRxiv](#) o [medRxiv](#) permiten la publicación de una investigación en unos pocos días, acelerando el proceso, pero obviando de entrada la revisión científica. Los *preprint*, utilizados con más asiduidad en otras disciplinas científicas como la física, están empezando ahora a utilizarse en medicina y [viven una “explosión” con la pandemia de coronavirus](#).

En circunstancias como la actual, los estudios *preprint* pueden resultar muy útiles para los científicos, porque pueden dar “pistas” sobre investigaciones en marcha, facilitan la rápida difusión de conocimiento y aceleran los tiempos de la comunicación científica, que normalmente no son muy ágiles. Pero [hay que cuidar su interpretación](#) porque no están revisados, sus conclusiones aún no se han comprobado y en ocasiones no incluyen resultados finales.

Este tipo de publicaciones pueden tener, como se está viendo en relación con el coronavirus, un impacto importante en medios de comunicación y redes sociales, pese a que su rigor científico aún no está validado con la publicación en una revista. Las plataformas en las que aparecen los *preprint* permiten a la comunidad científica realizar comentarios y críticas sobre un artículo de manera abierta, críticas que en ocasiones provocan la retirada del artículo por parte de los propios autores si muestra inconsistencias o errores de diseño e interpretación.

Editoriales, bases de datos, repositorios y acceso: ciencia abierta

Los artículos científicos publicados se recogen o referencian en bases de datos bibliográficas, que recogen las referencias de los artículos publicados en las revistas. Algunas de las bases de datos más utilizadas son [PubMed](#), [Web of Knowledge](#) y [Scopus](#). En los últimos años están surgiendo nuevos desarrollos para poder recuperar la ingente cantidad de información científica que se produce, como [Google Scholar](#), Lens o Dimensions, que recogen información de un número muy variado de fuentes (artículos de revistas científicas, repositorios, ensayos clínicos, patentes, citas...).

La mayoría de revistas científicas pertenecen a grandes grupos editoriales, como Elsevier, Springer y Wiley, y muchas de ellas tienen su información restringida para el público general. Es decir, para acceder a los estudios es necesario que las instituciones que trabajan en ciencia se suscriban para acceder a ellos. El mundo editorial científico está monopolizado por grandes grupos, de manera que la mayoría de revistas científicas pertenecen a unas pocas empresas comerciales, una realidad que es muy patente en el área de la biomedicina.



En los últimos 20 años se ha ido desarrollando y cobrando relevancia el movimiento [Open Access \(OA\) o Acceso Abierto](#). Su aparición es consecuencia de diversos factores, entre los que se encuentran el gran desarrollo de nuevas tecnologías de la información y la comunicación; políticas editoriales cada vez más agresivas en lo económico; restricciones derivadas del *copyright* por parte de los grandes grupos editoriales; disminución de los costes de edición, publicación y distribución, etc. El Acceso Abierto es [“un movimiento que promueve el libre acceso a toda clase de materiales científicos”](#) y que ha provocado cambios sustanciales en los patrones de comunicación científica.

Para el desarrollo del movimiento *Open Access*, que supuso un punto de inflexión en el mundo de la publicación científica a principios del siglo XXI, fueron fundamentales las [declaraciones de Berlín, Budapest y Bethesda](#), que lideraron editores, científicos y bibliotecarios con el objetivo de hacer más accesible la información científica.

El [Acceso Abierto](#) promueve un acceso libre y sin restricciones derivadas de un *copyright* a la información producida por los investigadores, así como a su reutilización. Se contemplan dos vías para conseguir este objetivo: la llamada *Vía Verde* sugiere repositorios institucionales o temáticos donde se deposite la producción científica, para que pueda ser consultada y reutilizada por el resto de la comunidad. La segunda vía, denominada *Dorada*, propone revistas científicas de acceso abierto, con una licencia (como la *Creative Commons*) que permite la reutilización de todos los datos científicos que incluyan. En la *Vía Verde* puede no haber revisión por pares, mientras que la *Dorada* sí mantiene esta revisión.

Ambas vías tienen diferentes formas para financiar el acceso a las publicaciones científicas. La *Vía Dorada* puede incluir un pago por publicación en concepto de APC (*article publishing charge*), que suelen asumir los organismos financiadores o las instituciones a las que pertenece el autor; en la *Vía Verde* no hay pago por APC, ya que la financiación de los repositorios la asumen las propias instituciones científicas. Este concepto de APC también genera mucho debate debido a las altas cantidades que cobran algunas editoras comerciales de revistas científicas.

El empuje del movimiento *Open Access* ha derivado en gran cantidad de mandatos impuestos por las grandes agencias de financiación de la investigación, obligando a los investigadores financiados con fondos públicos a publicar sus trabajos en una revista de acceso abierto o a depositarlos en archivos digitales accesibles. Por ello, en los últimos años se han desarrollado repositorios de información científica en la mayoría de las instituciones académicas y de investigación, algunos de ellos especializados en biomedicina, como [PubMed Central](#). Al proliferar estos repositorios han surgido los llamados *agregadores*, que recopilan la información científica depositada en estos repositorios (como Recolecta, Open Aire...).

Por ejemplo, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y sus fundaciones CNIC y CNIO disponen del [repositorio Repisalud](#), que recoge en un único archivo digital y de acceso libre su producción científica y académica. El Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) también tiene su repositorio, [Digital.CSIC](#). La Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) gestiona la [Plataforma Recolecta](#), que agrupa todos los repositorios científicos nacionales.

La enorme cantidad de información científica que surge en cualquier área de la investigación dificulta a los propios científicos seguir el estado del conocimiento,



sobre todo en las que no son su ámbito de especialización. La pandemia de COVID-19 es un buen ejemplo. Por ello, la existencia de revistas denominadas *reviews*, como las del grupo *Nature*, son una solución a este problema al proporcionar revisiones de expertos sobre un tema en cuestión.

En este punto, juegan un papel importante las bibliotecas académicas, sanitarias y de los centros de investigación, que ayudan a los investigadores a encontrar la información pertinente entre toda la existente, y facilitan la puesta pública de la propia producción científica de la institución a través de los repositorios institucionales.

Congresos y reuniones científicas

Otro de los principales canales para difundir información científica son las reuniones y congresos. Los científicos e investigadores se agrupan en sociedades según su ámbito de estudio, y una de las actividades de estas sociedades es organizar actividades para la formación científica continuada de sus asociados y congresos periódicos, en los que se reúnen investigadores de una especialidad para dar a conocer sus últimas investigaciones y debatir en torno a ellas. En estas reuniones se habla de estudios en marcha que aún no se han publicado, y en ocasiones se presentan resultados en primicia.

En los congresos científicos suele haber un espacio, físico o virtual, para la presentación resumida de investigaciones, que se denominan *comunicaciones*. En [charlas orales dirigidas a los asistentes](#) o en [presentaciones tipo póster](#), los científicos resumen alguno de sus trabajos para que los demás asistentes puedan consultarlos.

El confinamiento social causado por la pandemia de COVID-19 ha generado una gran crisis en la celebración de congresos y reuniones científicas, ya que en los últimos meses todos los previstos se han pospuesto o cancelado. Esto ha provocado que surjan cada vez más opciones de reuniones virtuales, de manera que muchas instituciones y sociedades científicas han decidido transformar sus congresos en citas no presenciales, aprovechando las posibilidades de la comunicación *online*.

Muchos de los congresos más prestigiosos ya permiten desde hace tiempo consultar *online*, tras su celebración presencial, la mayor parte de la información generada, aunque los beneficios del contacto personal que se da en estas citas entre los investigadores no es fácil de suplir con herramientas digitales. Actualmente existe el debate de si, tras la pandemia, se recuperará al 100% el modelo clásico de congreso presencial o si aumentarán de manera significativa las ofertas virtuales de reunión y formación.

Difusión social de la ciencia

Medios de comunicación y periodismo científico

Más allá de los canales de difusión científica dentro de la propia comunidad de investigadores, [la ciencia trata de llegar a todos los públicos](#). Los medios de comunicación y el periodismo científico son muy importantes en esta tarea. Periódicos,



radios, televisiones y medios digitales prestan atención, en mayor o menor medida, a la información científica, en ocasiones con secciones y periodistas especializados en ello. Además, hay muchos medios de comunicación especializados en ciencia, que se dedican de forma específica a contar noticias sobre los diferentes ámbitos de la investigación, como [SINC](#), la agencia pública española de noticias sobre ciencia.

Los medios de comunicación que hablan sobre ciencia tienen diferentes modos de hacerlo. A veces, las propias revistas científicas emiten sus propios comunicados de prensa sobre los artículos que publican y consideran más relevantes. Además, para acceder a los últimos estudios científicos, hay servicios de información científica como [Eurekalert](#), que bajo suscripción ofrecen a los periodistas la posibilidad de acceder a las investigaciones antes de que estas se publiquen. De esta forma, los periodistas pueden redactar la noticia, consultar sus fuentes y añadir contexto a la información, y publicar finalmente la noticia en el mismo momento en que el artículo científico en el que esta se basa se publica y es accesible para todo el mundo. Es la forma más sencilla de que los artículos publicados en revistas científicas tengan reflejo en los medios de comunicación y lleguen a la sociedad.

En todo caso, la labor del periodista va más allá de esta “agenda *setting*” establecida por la actualidad en revistas científicas, ya que la mayor parte de su trabajo consiste en buscar y desarrollar informaciones propias, al margen de las publicaciones científicas. Para ello son importantes su formación, su agenda de fuentes y su capacidad de encontrar y contar cuestiones científicas relevantes e interesantes para el público.

La relación entre científicos y periodistas es importante para que la difusión de la ciencia sea correcta y adecuada. Los periodistas pueden hablar directamente con los autores de una investigación para contar su progreso o sus resultados, pero también pueden apoyarse en la labor de los gabinetes de comunicación de las instituciones para las que trabajan los científicos. En estos gabinetes suele haber también periodistas, cuya labor es hacer de puente entre los científicos y los periodistas que trabajan en un medio de comunicación. La confianza entre las tres partes es importante para que la comunicación final de la ciencia sea veraz y eficaz.

Para valorar la calidad de la difusión de la ciencia que se hace a través del periodismo científico y los medios de comunicación, es importante tener en cuenta factores como la formación de los periodistas y responsables del medio, el número de personas que trabajan en una redacción, los recursos técnicos que tenga el medio en cuestión... El periodismo lleva años viviendo su propia crisis, una realidad que también afecta al periodismo científico, y la pandemia de la COVID-19 está avivando el debate en torno a muchos de los factores que definirán su futuro: ¿hay suficientes periodistas preparados para hablar correctamente de ciencia?, ¿está la inmediatez dañando la información científica?, ¿qué sesgos afectan a las noticias sobre ciencia, y a los propios medios y periodistas?, ¿qué resultados de la ciencia deben publicarse, y cómo? El ejemplo de la presencia de los citados *preprints* en los medios es un ejemplo de cómo hay que cuidar más que nunca los contenidos.

En esta línea, en los últimos años han surgido diversas iniciativas que tratan de verificar la información que se publica en medios de comunicación y redes sociales. Estas plataformas realizan una labor contra las noticias falsas y los bulos que, en momentos de gran actividad informativa como en el actual en torno al coronavirus, se encargan de confirmar o desmentir algunas de las informaciones publicadas



o difundidas. Algunas iniciativas en España son [Maldita](#) y [Newtral](#); en el ámbito internacional algunos ejemplos son [FactCheck](#), [Politifact](#), [Chequeado](#), [Full Fact](#) o [Factuel](#). Todas ellas han focalizado en los últimos meses buena parte de su trabajo en la información que se genera en torno al nuevo coronavirus.

Divulgación científica

En la difusión de la ciencia es importante diferenciar entre la comunicación, la divulgación y el periodismo. Son ámbitos distintos y, aunque pueden solaparse y compartir funciones y objetivos, cada uno tiene sus características propias, y no deben confundirse entre sí ni utilizarse como sinónimos.

Al igual que hay revistas científicas para los propios científicos, también las hay para la población en general. Publicaciones internacionales como *National Geographic*, *Scientific American* o *New Scientist*, y españolas como *Investigación y Ciencia* o *Muy Interesante*, llevan mucho tiempo acercando la ciencia a la sociedad, haciendo una tarea de información y divulgación con sello periodístico.

En lo que va de siglo, a los medios de comunicación se han sumado plataformas de divulgación científica, que también persiguen difundir la cultura científica y divulgar la ciencia entre los propios expertos y entre la ciudadanía. Algunos ejemplos son [Naukas](#), [Cuadernos de Cultura Científica](#) o [The Conversation](#).

Cabe recordar que los espacios de divulgación científica, como ferias y museos, llevan mucho tiempo sembrando cultura científica en la sociedad, y que iniciativas como La Semana de la Ciencia o la Noche de los Investigadores, en las que científicos y ciudadanos comparten tiempo y espacio, tiene muy buena acogida por ambas partes.

También destaca una corriente que va ganando protagonismo en los últimos años: la presencia de científicos en los medios de comunicación, no solo como fuentes de información para el periodista, sino como autores de la información. Artículos de opinión, colaboraciones, tribunas, columnas de opinión, secciones propias, blogs y demás opciones están aumentando el peso de los investigadores en los medios de comunicación, que han descubierto en los contenidos de divulgación científica una manera de conseguir audiencia. Para que este proceso sea beneficioso para todas las partes —medios, científicos y público— hay que asegurar que tanto el contenido como la manera de presentarlo son apropiadas para su comprensión, siempre respetando la veracidad científica.

Redes sociales

La aparición, desarrollo y consolidación de las redes sociales en la última década ha supuesto [una revolución en la difusión de la ciencia](#), tanto dentro de la propia comunidad científica como de cara a la sociedad. Las sociedades científicas y las revistas científicas las utilizan como un canal más para difundir sus actividades e investigaciones, y los propios científicos las usan como foros de debate. Entre las redes sociales profesionales están, entre otras, ResearchGate, Academia.edu o Mendeley.

Los medios de comunicación tienen en las redes sociales una de sus principales armas de difusión, y la divulgación científica ha encontrado en ellas un espacio que



permite llegar de forma rápida y sencilla a la población. Las redes sociales aportan inmediatez, algo importante para la difusión científica, pero también son capaces de generar mucho ruido y desinformación, algo muy peligroso para la ciencia.

[Herramientas como Twitter](#) son hoy en día fundamentales para la difusión de la ciencia, mientras que los blogs, que mantienen cierta relevancia tras sus años dorados, se han convertido, al igual que las redes sociales, en una herramienta importante de difusión para los diferentes actores de la ciencia (investigadores, instituciones, divulgadores, ciudadanía...).

Ciencia ciudadana

El acercamiento de la ciencia a la población ha derivado en los últimos años en la aparición de un concepto, *ciencia ciudadana*, que busca [involucrar más al gran público en las actividades científicas](#), de manera que las personas puedan colaborar al desarrollo y difusión de la ciencia.

Es una herramienta más para consolidar el concepto de *cultura científica*, que persigue desde hace décadas fomentar el conocimiento social en torno a la ciencia.

La ciencia ciudadana se relaciona con un concepto más amplio, *investigación e innovación responsable* (RRI), que busca aumentar la participación social en la ciencia y que también lleva en su ADN mejorar su difusión. [La RRI se basa en el desarrollo y consolidación de seis conceptos](#): participación ciudadana, igualdad de género, educación científica, acceso abierto, ética y gobernanza. Supone no solo una mejora de la ciencia en sí, sino una manera de facilitar su correcta difusión.

Difusión de la ciencia y COVID-19

La pandemia de COVID-19 está sacando a la luz diferentes claves en torno a la difusión de la información científica. Entre ellas se pueden citar las siguientes:

- Impacto en la forma en que se publican los resultados científicos: proliferación de las plataformas *preprint* y necesidad de publicaciones y revisiones urgentes. El modelo clásico de publicación científica podría ver acelerado el cambio en el que lleva años inmerso.
- Según avance el conocimiento se harán necesarias revisiones sobre el SARS-CoV-2 y la COVID-19 que reúnan y evalúen la gran cantidad de información que se está publicando.
- Las corrientes de acceso abierto en ciencia podrían beneficiarse de un momento en el que se reclama más que nunca la posibilidad de acceder a las novedades científicas sin restricciones; también a posibles moratorias de patentes.
- Cambios en los congresos y reuniones científicas: se han suspendido o postergado la mayoría de las que se iban a celebrar en 2020 y están cobrando protagonismo las alternativas virtuales y *online*.



- Labor de los medios de comunicación: el interés informativo sobre COVID-19 y el [crecimiento de la producción científica](#) también se traduce en una mayor presencia y tratamiento de la ciencia en medios: aumenta la necesidad de contraste de datos y fuentes. Se aviva el debate en torno a la necesidad de especialización de los periodistas.
- Hay un momento de especial preocupación frente a los bulos y las informaciones falsas. La labor contra la desinformación es especialmente importante.
- Las redes sociales, especialmente Twitter, están viviendo un nuevo momento de “explosión” en la difusión de la ciencia. Preocupa la infoxicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abadal, E, Da-Silveira L Open peer review: otro paso hacia la ciencia abierta por parte de las revistas científicas. Anuario ThinkEPI. 2020; 14, e14e02. <https://doi.org/10.3145/thinkepi.2020.e14e02> . Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ThinkEPI/article/view/thinkepi.2020.e14e02/48865>
- Ali MY, Gatiti P. The Covid-19 (Coronavirus) pandemic. Reflections on the roles of librarians and information professionals. Health Inf Libr J. [Internet]. 2020 april 6. <https://doi.org/10.1111/hir.12307> Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hir.12307>
- Alonso JR. El mejor powerpoint. 7/7/2011. En: Neurociencia. El blog de José Ramón Alonso [Internet]. Disponible en: <https://jralonso.es/2011/07/07/el-mejor-powerpoint/>
- Anglada L, Abadal E. ¿Qué es la ciencia abierta?. Anuario ThinkEPI. 2018;12:292-8. <https://doi.org/10.3145/thinkepi.2018.43>. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ThinkEPI/article/view/thinkepi.2018.43>
- Answering the call. Academic health sciences libraries and Covid-19. NLM Musing from the mezzanine.[internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine. Disponible en: <https://nlmdirector.nlm.nih.gov/2020/04/07/answering-the-call-academic-health-sciences-libraries-and-covid-19/>
- Aspesi C, Brand A. In pursuit of open science, Open Access is not enough. Science.2020;368(6491):574-7. doi: 10.1126/science.aba3763. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/368/6491/574>
- Ben HS. Scientific Medical Writing in Practice: the “IMR@ D®” Format. La Tunisie medicale. 2019;97(3):407-25. Disponible en: <https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie.php?article=3521>
- Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities [monografía en Internet]. Múnich, Alemania: Sociedad Max Planck; 2003. [Citado 1 mayo 2020]. Disponible en: <https://openaccess.mpg.de/Berlin-Declaration>
- Bethesda Statement on Open Access Publishing [monografía en Internet]. Bethesda, EEUU: National Library of Medicine; 2003. [Citado 1 oct 2017]. Disponible en: https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/4725199/suber_bethesda.htm?sequence=1
- Bohannon J. Who's afraid of peer review? Science 2013;342:60-5. doi:10.1126/science.342.6154.60. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/342/6154/60>
- Calvo Hernando M. Nuevos escenarios y desafíos para la divulgación de la ciencia. Encuentros multidisciplinares [Internet]. 2005;21:1-12. Disponible en: <http://www.encuentros-multidisciplinares.org/Revistan%BA21/Manuel%20Calvo%20Hernando.pdf>
- Comunicar la ciencia en el siglo XXI. Investigación y Ciencia. 2016 (especial 40 aniv.); (481): Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/especial-40-aniversario-682/comunicar-la-ciencia-en-el-siglo-xxi-14561>
- Day RA. Cómo escribir y publicar artículos científicos. 3ª ed. en español. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 2005. (Publicación Científica y Técnica No. 598). Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/pdf/Comoescribirypublicar.pdf>
- Declaración de San Francisco sobre evaluación de la investigación. DORA. 2012. [Citado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://sfdora.org/read/es/>
- Delgado López-Cóza E, Martín-Martín A. La viralidad de la ciencia defectuosa: el contagioso impacto mediático de un preprint en bioRxiv sobre el coronavirus y sus efectos en la comunicación científica. 31 de marzo de 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.12666.44485. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/60872>
- Hernández-García I, Giménez-Júlvez T. Assessment of Health Information About COVID-19 Prevention on the Internet: Infodemiological Study. JMIR Public Health Surveill. 2020;6(2):e18717. doi: 10.2196/18717. Disponible en: <https://publichealth.jmir.org/2020/2/e18717/>
- How coronavirus is changing research practices and publishing. [Internet]. 2020. [Citado 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.natureindex.com/news-blog/how-coronavirus-is-changing-research-practices-and-publishing>
- Iniciativa de Budapest para el acceso abierto [monografía en Internet]. Nueva York (EE.UU.): Open Society Institute; 2001. [Citado 1 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/esp/index>
- Lobera J, Torres-Albero C (eds.). Encuesta sobre la percepción social de la ciencia 2018. Madrid: Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, FECYT, 2019. Disponible en <https://icono.fecyt.es/informes-y-publicaciones/percepcion-social-de-la-ciencia-y-la-tecnologia-en-espana>



- Milán M, Mecha R, Fernández Bayo I, Menéndez O, Fuertes J. La comunidad científica ante las redes sociales. Guía de Actuación para Divulgar Ciencia a través de ellas. Madrid: Universidad Complutense; 2019. Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/1334-2019-03-27-Gu%C3%ADa%20de%20actuaci%C3%B3n%20def%202019%20WEB.pdf>
- Moreira LFP. The Importance of Scientific Publications in Times of Pandemic Crisis. Clinics [Internet]. 2020;75: e1895. [Citado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100103&lng=en. Epub Apr 09, 2020. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1895>.
- NC State University Libraries (Libncsu). Peer Review in 3 Minutes. How do articles get peer reviewed? What role does peer review play in scholarly research and publication?:[video]. Raleigh, NC: Videos and Interactive Guides; 2015. <https://www.lib.ncsu.edu/tutorials/peerreview>, <https://www.youtube.com/watch?v=sttncm3n86k>
- Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona. Investigación e Innovación Responsable (RRI). [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.bioeticayderecho.ub.edu/es/rri>
- Ordway DM. Atendiendo preprints de investigación biomédica en medio del coronavirus: 6 cosas que debe saber [Originalmente publicado en Journalist's Resource en abril/2020]. 2020 abril 15. [Citado 16 de abril de 2020]. En: SciELO en perspectiva [internet]. Sao Paulo: SciELO. Disponible en: <https://blog.scielo.org/es/2020/04/15/atendiendo-preprints-de-investigacion-biomedica-en-medio-del-coronavirus-6-cosas-que-debe-saber-originalmente-publicado-en-journalists-resource-en-abril-2020/>
- Peh WC, Ng KH. Basic structure and types of scientific papers. Singapore Med J. 2008;49(7):522-5. Disponible en: <http://imul.umlub.edu.pl/en/system/files/Types%20of%20papers.pdf>
- Peiperl L. Preprints in medical research: Progress and principles. PLoS Med. 2018;15(4):e1002563. doi: 10.1371/journal.pmed.1002563. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901682/>
- Pinfield S, Salter J, Bath PA. The 'total cost of publication' in a hybrid open-access environment: Institutional approaches to funding journal article-processing charges in combination with subscriptions. Journal of the Association for Information Science and Technology. 2016;67(7):1751-66. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/asi.23446>. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/asi.23446>.
- Semir V. Decir la Ciencia. divulgación y periodismo científico de Galileo a Twitter [libro electrónico]. 2.ª ed. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2019.
- Semir V. La comunicación científica en la era digital post experta. 19/05/2015. En el blog de Vladimir de Semir [Internet]. Disponible en: https://www.huffingtonpost.es/vladimir-de-semir/la-comunicacion-cientifica_b_6815436.html
- Sevilla J, Nájera López A, Pérez Iglesias JI. Virus en el sistema de publicaciones científicas. 3/05/2020. En el blog The Conversation [Internet]. Disponible en: <https://theconversation.com/virus-en-el-sistema-de-publicaciones-cientificas-137633>
- Shamseer L, Moher D, Maduekwe O, Turner L, Barbour V, Burch R, Clark J, Galipeau J, Roberts J, Shea BJ. Potential predatory and legitimate biomedical journals: can you tell the difference? A cross-sectional comparison. BMC Med. 2017;15(28). <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0785-9>.
- Sociedad Española de Documentación e Información Científica (SEDIC). Introducción al 'Acceso abierto' en ciencia: definición, objetivos, historia y declaraciones internacionales. [Citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.sedic.es/autoformacion/acceso_abierto/1-Introducci%C3%B3n-acceso-abierto.html
- Socientize Consortium. Green paper on Citizen Science. Towards a society of empowered citizens and enhanced research. Bruselas: European Commission; 2014. Disponible en: https://ec.europa.eu/newsroom/dae/document.cfm?doc_id=4122
- Suber P. Open Access. Cambridge, MA: The MIT Press; 2012. (The MIT press essential knowledge series). Disponible en: https://www.recolecta.fecyt.es/sites/default/files/contenido/documentos/Open_Access.pdf
- Velterop J. ¿Por qué la reforma de la comunicación científica parece tan difícil y lenta? 27 de marzo de 2020. [Citado 28 de marzo de 2020]. En: SciELO en perspectiva [Internet]. Sao Paulo: SciELO. Disponible en: <https://blog.scielo.org/es/2020/03/27/por-que-la-reforma-de-la-comunicacion-cientifica-parece-tan-dificil-y-lenta/>
- World Health Organization. Infodemic management. A key component of the COVID-19 global response. Week Epidemiol Rep. 2020;95(16):145-60. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331775>



Enlaces de interés

Sepultados bajo la mayor avalancha de estudios científicos. *Materia, El País*: <https://elpais.com/ciencia/2020-05-04/sepultados-bajo-la-mayor-avalancha-de-estudios-cientificos.html>

Cómo saber si ese estudio científico sobre COVID19 que has visto en Internet es legítimo. *El Confidencial*: https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2020-04-14/estudios-cientificos-coronavirus-covid19-legitimo_2546395/

Un nuevo plan para liberar a la ciencia europea. Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Movimiento-open-science-un-nuevo-plan-para-liberar-a-la-ciencia-europea>

Covid-19 is reshaping the world of bioscience publishing. STAT: <https://www.statnews.com/2020/03/23/bioscience-publishing-reshaped-covid-19/>

Compartir la ciencia en tiempos de coronavirus, una prueba de fuego para el sistema. Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Compartir-la-ciencia-en-tiempos-de-coronavirus-una-prueba-de-fuego-para-el-sistema>

isc