



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

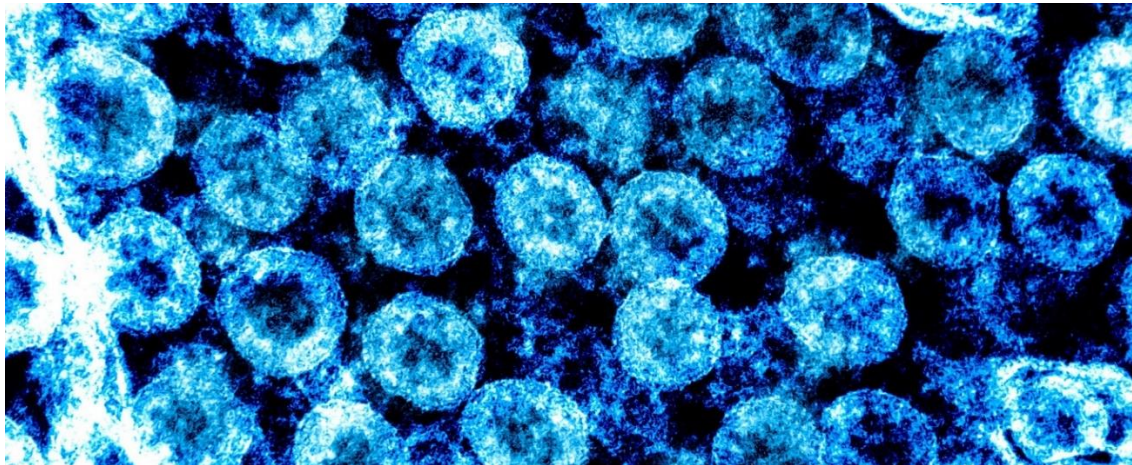


UNIDAD DE DIVULGACIÓN Y
CULTURA CIENTÍFICA

Literatura científica sobre coronavirus: recomendaciones del Grupo ISCI de Análisis Científico sobre Coronavirus

05/07/2020

El **Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del ISCI** hace una recomendación semanal sobre cinco de los estudios y análisis científicos publicados en revistas científicas más destacados en torno al coronavirus, con el objetivo de ayudar a la puesta al día de la comunidad científica y de las personas interesadas en seguir de cerca las cuestiones más relevantes de la pandemia.



Coronavirus SARS-CoV-2 (en verde) invadiendo una célula (imagen: NIAID/NIH).

PRIMERA SEMANA DE JULIO

Esta semana las recomendaciones tratan sobre algunos de los artículos y revisiones más relevantes publicados en los últimos meses, una visión global para comprender mejor la pandemia de COVID-19.



(<https://youtu.be/JZGydoor8x4>)

Echando la vista atrás, en 2015 se publicó en Nature una investigación que ya advertía del riesgo de una posible epidemia protagonizada por coronavirus. Publicado por Ralph Baric, de la Universidad de Carolina del Norte, en Estados Unidos, describía los mecanismos de recombinación de coronavirus en murciélagos que posibilitan la transmisión a humanos. Un artículo histórico.

Referencia: A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Menachery VD et al. Nature Medicine 2015 Dec;21(12):1508-13. doi: 10.1038/nm.3985.

Artículo completo: <https://www.nature.com/articles/nm.3985.pdf>

Volviendo al presente, dos de las revisiones más completas que se han hecho en los últimos meses se han publicado en 'Journal of Clinical Microbiology' (muy extensa, realizada por investigadores de Tailandia, India y Colombia) y en 'PLOS Pathogens' (más sintética, hecha por científicos de China y Estados Unidos y publicada en junio). Son dos revisiones muy útiles sobre la epidemiología, virología, fisiopatología y secuencia de la epidemia, con excelentes ilustraciones.

Referencias y artículos completos:

- Dhama K et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. Clin Microbiol Rev 2020;33:e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.

- Tang D. et al. The hallmarks of COVID-19 disease. PLoS Pathog 2020,16(5): e1008536. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>

En cuanto a Virología, dos de los artículos más relevantes del año se han publicado en la revista 'Cell', en abril y mayo, y se han convertido en dos clásicos. En ellos, dos grupos de las universidades de Washington y Carolina del Norte describen, respectivamente, la estructura de la espícula del SARS-CoV-2 y el papel del receptor ACE-2 y su distribución en el aparato respiratorio.

Referencias y artículos completos:

- Walls et al., Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein, Cell (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

- Hou et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract., 2020, Cell 182, 1–18.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042>

En el ámbito de la Inmunología han destacado dos revisiones (una publicada en 'Immunity' en junio y otra en 'Journal of Experimental Medicine' en abril) de investigadores de los Hospitales Mount Sinai y Memorial Sloan Kettering, en Nueva York, que aportan una visión comprensiva de las respuestas del sistema inmunológico contra SARS-CoV-2 y que aportan claves patogénicas de la enfermedad COVID-19. En ambas queda clara la relevancia que tiene en el cuadro clínico el equilibrio entre una respuesta insuficiente y excesiva del sistema inmunológico frente a la infección.

Referencias y artículos completos:

- Vabret et al., Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>

- Vardhana SA and Wolchok JD The many faces of the anti-COVID immune response. J. Exp. Med. 2020 Vol. 217 No. 6 e20200678.
<https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.

Con respecto a las vacunas, hay muchas en desarrollo (al igual que en el caso de los tratamientos, ámbito en el que aún no pueden citarse publicaciones sobre resultados). Pese a la dificultad de revisar información en un ámbito tan incipiente como el de las vacunas, una revisión de investigadores del Hospital Mount Sinai publicada en 'Immunity' explica bien los desarrollos y la problemática en el camino hacia una vacuna. Por otro lado, Nature publicó un artículo con infografías muy buenas, muy útil para comprender este proceso. Ambas se publicaron en abril.

Referencias y artículos completos:

- Amanat and Krammer, SARS-CoV-2 Vaccines: Status Repor. Immunity (2020),
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>

- Ewen Callaway; design by Nik Spencer. The race for Coronavirus Vaccines: a graphical guide. Nature 2020; 580:576-577.
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>

Para terminar, el Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus quiere destacar la importancia de la lucha contra la desinformación, la infoxicación informativa y la infodemia científica. Un artículo y un editorial publicados en 'Nature' a finales de mayo se han convertido en una referencia, ya que exigen un compromiso a los científicos para desmentir bulos, informaciones falsas y teorías de la conspiración, que confunden a la sociedad y dañan y desprestigian la ciencia. Luchar contra la infodemia con el método científico, el análisis crítico, la comunicación y la divulgación ha sido una de las de este Grupo lanzado por el ISCIII para informar sobre la evolución científica de la pandemia.

Referencias y artículos completos:

- Philip Ball, Amy Maxmen. The Epic Battle Against Coronavirus Misinformation and Conspiracy Theories. Nature 2020; 581:371-374. doi: 10.1038/d41586-020-01452-z.
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01452-z>

- Coronavirus misinformation needs researchers to respond. Nature 2020; 581, 355-356 (2020) doi: 10.1038/d41586-020-01550-y. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01550-y>

ÚLTIMA SEMANA DE JUNIO

Las recomendaciones de esta semana incluyen artículos científicos publicados en los últimos días en 'Nature', 'Nature Medicine', 'The Lancet', 'Science', 'Cell Stem Cell' y un trabajo en formato preprint (aún no revisado por pares).



(<https://youtu.be/vZd1i2YoLaI>)

En primer lugar, un artículo publicado en plataforma de prepublicación (preprint) ha analizado el posible beneficio de tratar con dexametasona (un fármaco con corticoides que se utilizan como antiinflamatorio e inmunosupresor) a pacientes con COVID-19 grave. El estudio ha administrado la dexametasona a 2.014 pacientes y ha comparado los resultados frente a 4.321 controles (personas que participan en el estudio sin tomar el fármaco). Los resultados muestran una disminución de la mortalidad en el grupo de pacientes que requerían ventilación mecánica (29% vs 40,7% $p < 0.001$), y un beneficio algo menor en pacientes que requirieron soporte con oxígeno (21,5% vs 25% $p = 0.002$). La investigación no arroja, por el momento, beneficio en pacientes con enfermedad moderada.

Referencia: Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. Running title: Dexamethasone for COVID-19 – Preliminary Report. RECOVERY Collaborative Group. MEDRXIV.

Estudio completo: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>

En segundo lugar, un artículo publicado en 'Science' desarrolla una propuesta de desarrollo de fármacos que podrían ser eficaces no sólo contra el SARS-CoV-2, también contra otros coronavirus. Los investigadores han localizado moléculas antivirales que actúan inhibiendo una de las principales proteasas del virus, que han demostrado seguridad, potencia de acción y buena farmacocinética. Los análisis se han hecho in vitro y en modelos animales.

Referencia del artículo: Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Wenhao Dai et al. Science 368, 1331–1335 (2020).

Artículo completo:

<https://science.sciencemag.org/content/368/6497/1331>

En tercer lugar, tres artículos publicados en 'Nature Medicine' y 'The Lancet' describen el aumento de la mortalidad debido a COVID-19 en pacientes con cáncer. Las tres investigaciones suman un análisis de más de 2.000 pacientes (las cohortes son del Memorial Sloan Kettering, de EEUU; del UK Coronavirus Cancer Monitoring Project, del Reino Unido, y de la iniciativa CCC19 Database, que agrupa a pacientes de países como EEUU, Canadá y España, entre otros).

Cada estudio muestra un aumento de mortalidad distinto (del 12%, 28% y 13%, respectivamente), con factores pronósticos iguales a los asociados a pacientes sin cáncer (edad, sexo, obesidad, otras comorbilidades...) pero con mayor prevalencia en pacientes oncológicos. También se observa una mayor mortalidad en relación con un cáncer activo, existencia de metástasis y grado de deterioro funcional. Los resultados señalan que recibir quimioterapia, haber sido intervenido o tratado con radioterapia no influye en el pronóstico. El estudio del Memorial Sloan Kettering muestra que el tratamiento con inhibidores del denominado check point inmunológico se asocia con mal pronóstico, mientras que el estudio británico incide en la baja frecuencia de cuidados intensivos que reciben los pacientes oncológicos y apunta que la falta de acceso a los hospitales y la parada de tratamientos oncológicos han incrementado la mortalidad en su cohorte.

Un editorial publicado en Science, firmado por Norman Shapelle, director del National Cancer Institute, incide en este punto y reclama que se reinicien los ensayos clínicos en pacientes oncológicos.

Referencias de los artículos:

- Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cáncer Elizabeth V. Robilotti. Nature Medicine 2020.
- COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lennard Y W Lee*, et al. Lancet 2020; 395: 1919–26.
- Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Nicole M Kuderer et al. Lancet 2020; 395: 1907–18.

Artículos completos:

- <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>
- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9)
- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)

En cuarto lugar, un artículo publicado en 'Nature Medicine' compara 37 pacientes asintomáticos con un número similar de pacientes con COVID-19 moderada. Los resultados muestran que el 57% de los asintomáticos presentaba infiltrados neumónicos (síntoma de enfermedad pulmonar), y que la prueba PCR diagnóstica fue positiva durante un periodo más largo que en los sintomáticos (19 días vs 14 días). Además, los niveles de anticuerpos fueron mayores en los sintomáticos, así como las citocinas y quimiocinas en plasma. También se produce una caída de anticuerpos a los tres meses en ambos grupos, menor en los pacientes sintomáticos, con un porcentaje de pacientes seronegativos del 11,7% y del 8,3% en cada grupo, respectivamente.

Estos datos sugieren que el estado asintomático no se debería a una menor carga viral, sino a una respuesta inmunológica menos potente, que provoca que el virus se elimine más lentamente pero que también disminuye el efecto protector de las citocinas.

Referencia del artículo: Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Quan-Xin Long et al. Nature Medicine, 2020.

Artículo completo: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

Finalmente, un artículo publicado en 'Cell Stem Cell' describe el desarrollo de organoides (miniórganos desarrollados en laboratorio que tratan de imitar el comportamiento de órganos humanos reales) a partir de células pluripotenciales humanas, para analizar su susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. El artículo destaca la infección de células hepáticas y pancreáticas de distinto tipo, entre

ellas las células beta del páncreas productoras de insulina. La infección de las células beta origina la síntesis de citocinas en la célula infectada y provoca su muerte por un proceso denominado apoptosis.

Estos resultados in vitro se han confirmado en ratones injertados con estas células y en islotes pancreáticos humanos. El estudio abre la posibilidad de que exista un daño pancreático asociado a la COVID-19, algo que correlacionaría con datos ya publicados que muestran que la diabetes es un factor de mal pronóstico en la enfermedad, y que en los pacientes diabéticos se agravan los síntomas y la gravedad de la diabetes tras la infección por SARS-CoV-2.

Referencia del artículo: A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. Yang et al. Cell Stem Cell (2020).

Artículo completo: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015>

TERCERA SEMANA DE JUNIO

Las recomendaciones de esta semana incluyen artículos publicados en 'Cell', 'The New England Journal of Medicine', 'Lancet Infectious Diseases' y 'Cell Reports Medicine'.



(<https://youtu.be/BjSQvWKD3LQ>)

En primer lugar, un artículo publicado en 'Lancet Infectious Diseases' por investigadores de la London School of Hygiene and Tropical Medicine ha analizado con un modelo matemático la transmisión a partir de un caso índice en distintos escenarios: hogar, trabajo,

escuela, etc., y estima el impacto de distintas medidas de protección. El estudio concluye que para disminuir los contagios y la capacidad reproductiva del virus (alcanzar un número reproductivo <1) se necesita la detección y aislamiento de una mayoría de casos y el seguimiento de una alta proporción de sus contactos, lo que es complejo y difícil. Según añaden los autores, la combinación de estas acciones necesitan además medidas de distanciamiento social para disminuir muy significativamente la transmisión.

El artículo se acompaña de un comentario editorial que profundiza en las conclusiones del trabajo.

Referencia del estudio: Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. Adam J Kucharski, et al. Lancet Infect Dis 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30457-6.

- [Consulta el artículo completo.](#)

En segundo lugar, un estudio internacional con participación española, publicado en 'The New England Journal of Medicine (NEJM)', se basa en técnicas de secuenciación genómica masiva para identificar dos regiones genéticas con variantes asociadas a una peor evolución de la COVID-19.

La variante genética del cromosoma 3 abarca una región de regulación de 6 genes que pueden tener funciones relevantes en la gravedad de la COVID-19. Aunque los investigadores estiman que todavía es prematuro saber cuál de estos genes podría influenciar el curso de la infección, es bien conocido que el coronavirus se une a la proteína ACE2 en la superficie de las células para entrar en ellas; uno de estos 6 genes implicados interacciona con la proteína ACE2 y la estabiliza. Otro de estos genes está relacionado con la respuesta inmunológica inflamatoria en los pulmones en respuesta a patógenos.

Por otro lado, la variante genética identificada en el cromosoma 9 afecta al gen que determina el grupo sanguíneo ABO. Los datos muestran que el grupo sanguíneo A se asocia con un 50% más de riesgo de necesitar soporte ventilatorio en caso de infección por el coronavirus, mientras que el grupo O confiere un efecto protector con un 35% menos de riesgo de insuficiencia respiratoria.

El artículo se acompaña de una revisión sobre la importancia de los estudios genéticos para conocer los factores que confieren protección y condicionan la evolución de la COVID-19, que revisa cómo se han identificado estos factores en otras infecciones víricas.

Referencia del estudio: Genome-wide association study in severe Covid-19 with respiratory failure. New England Journal of Medicine 2020, Ellinghaus et al. doi: 10.1056/NEJMoa2020283

- [Consulta el artículo completo](#)

En tercer lugar, un estudio publicado en 'Cell Reports Medicine' analiza la generación de anticuerpos en 44 pacientes con COVID-19 grave, en los que se miden anticuerpos frente a una región de la proteína 'spike' del SARS-CoV-2, que se denomina RBD y se une al receptor ACE2. Los resultados confirman la presencia de anticuerpos en todos los pacientes a los 6 días de confirmación del diagnóstico por PCR y, además, el resultado positivo del test diagnóstico correlaciona con la capacidad neutralizadora de los anticuerpos. Los resultados del trabajo pueden ser importantes para comprender mejor la inmunidad contra el coronavirus, el uso terapéutico del plasma autoinmune de pacientes curados y el posible desarrollo de vacunas.

Referencia del estudio: Rapid generation of neutralizing antibody responses in 1 COVID-19 patients Mehul S. Suthar et al. Cell Reports Medicine 2020-06-18. Doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040.

- [Consulta el artículo completo](#)

En cuarto lugar, dos investigaciones complementarias en 'Cell' revelan la generación de modelos transgénicos de ratones para mejorar la investigación en torno a la inmunidad frente al SARS-CoV-2 y a posibles tratamientos en COVID-19. Los autores desarrollan un modelo animal de investigación en el que se infecta al ratón con un vector adenoviral que expresa la proteína ACE2 (la puerta de entrada del virus al organismo en humanos) vía intranasal y que también expresa el receptor en pulmones. Los estudios tienen ciertas limitaciones, como aportan un buen modelo para optimizar la investigación en animales antes de hacerla en humanos.

Referencias de los estudios:

Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment- Sun J et al. Cell 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.010.

A SARS-CoV-2 Infection Model in Mice Demonstrates Protection by Neutralizing Antibodies. Hassan AO, et al. Cell 2020.

- Consulta los artículos completos:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010>

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.011>

Finalmente, otro artículo también publicado en 'Cell' revela los resultados preliminares del desarrollo de un candidato a vacuna frente al SARS-CoV-2. Se trata de una vacuna de virus inactivado que se ha probado en ratones, cobayas y dos especies de macacos, analizando dos dosis diferentes y valorando seguridad, capacidad de generar inmunidad y eficacia. La dosis superior de 8 microgramos disminuye la presencia del virus en faringe, mientras que las dos dosis propuestas disminuyen su presencia en los pulmones. Ambas parecen proteger frente al desarrollo de neumonía. Este tipo de vacuna, de la que no se conoce aún la duración del efecto protector, sería fácil de escalar (producir) y ya ha demostrado eficacia en otras enfermedades como la gripe.

Referencia del estudio: Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Hui Wang, et al. Cell 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.008.

- [Consulta el estudio completo](#)

SEGUNDA SEMANA DE JUNIO

Las recomendaciones de esta semana incluyen dos artículos relacionados publicados en Nature; un artículo de Nature Medicine; una revisión publicada por Nature Reviews in Immunology y dos artículos en formato preprint (aún no revisados, por lo que hay que evaluar sus conclusiones con especial prudencia) que se incluyen por su especial interés.



(<https://youtu.be/xsDrEEyXAmU>)

En primer lugar, dos artículos complementarios publicados en Nature analizan mediante distintos modelos matemáticos el impacto de las medidas de salud pública en la contención de la epidemia de COVID-19. El primer artículo, realizado por la Universidad de Berkeley, analiza el impacto de 1.717 intervenciones realizadas en China, Corea del Sur, Italia, Francia y EEUU. Analiza el uso o ausencia de medidas y el tiempo de duplicación del número de casos, y concluye que las medidas tomadas retrasaron o evitaron la infección de 62 millones de personas. El segundo estudio, realizado por el Imperial College de Londres, analiza las dinámicas de crecimiento de la infección en Italia, Francia España y Reino Unido, y concluye que se han evitado tres millones de muertes en estos países gracias a las medidas de prevención y protección.

Ambos trabajos señalan que, exceptuando el caso de Corea del Sur, la epidemia sólo se contiene con una combinación de medidas que incluye el confinamiento de la población, demostrando el impacto sanitario positivo de estas acciones a pesar del esfuerzo social y económico que han supuesto.

Referencia de los estudios.

Hsiang, S. et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature (in press). doi: 10.1038/s41586-020-2404-8 (2020).

Flaxman, S. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature. Doi: 10-1038/s41586-020-2405-7 (2020).

- [Consulta el primer artículo completo.](#)
- [Consulta el segundo artículo completo](#)

En segundo lugar, una investigación publicada en forma de artículo preprint (no revisado aún por pares, por lo que sus resultados deben evaluarse con especial prudencia) ha estudiado las 20.000 secuencias de SARS-CoV2 contabilizadas en Reino Unido y concluye que se produjeron 1.356 eventos de transmisión independientes importados. Los autores del trabajo son dos grandes investigadores de la virología evolutiva y los datos, de gran interés, catalogan el origen de los virus, esencialmente a partir de pasajeros de España, Francia e Italia, y datan su introducción en Reino Unido.

Los autores destacan que algunas variantes del virus se extinguen y otras persisten a lo largo del proceso. Pese a sus limitaciones, el estudio revela la posibilidad de hacer este tipo de estudios de virología molecular para y comprender mejor las vías de expansión de las epidemias.

Referencia del estudio: *Preliminary analysis of SARS-CoV-2 importation & establishment of UK transmission lineages 8th June 2020. Oliver Pybus & Andrew Rambaut.*

- [Consulta el artículo completo](#)

En tercer lugar, un artículo de la Universidad de Stanford que se ha publicado en Nature Medicine, ha trabajado con técnicas de transcriptómica (estudio del ARN de los genes) para estudiar las poblaciones de sangre periférica de pacientes con COVID-19. El estudio sólo analiza siete pacientes, tres con enfermedad leve y cuatro graves, y los compara con seis controles (personas sin enfermedad).

Tras realizar 44.000 transcriptomas, en torno a 3.000 por muestra, han observado patrones muy diferentes relacionados con respuestas del sistema inmunitario, entre los que destacan una huella compleja de interferón clase I, alteraciones en poblaciones de monocitos (un tipo de leucocitos) y la aparición de una población de neutrófilos con características de plasmablastos. El estudio, bastante complejo debido al análisis de big data, tiene ciertas limitaciones, la falta de seguimiento, el bajo número de casos y la variabilidad observada.

Referencia del estudio: A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19 Aaron J. Wilk et al. Nature Medicine (2020). Doi: 10.1038/s41591-020-0944-y.

- [Consulta el estudio completo](#)

En cuarto lugar, otro artículo en forma de preprint (no revisado aún por pares, por lo que sus resultados deben evaluarse con especial prudencia) ha investigado la presencia de anticuerpos neutralizantes (que protegen frente a posibles reinfecciones) en 149 pacientes curados de COVID-19. Está realizado por el grupo de la universidad de Rockefeller, uno de los más importantes del mundo en el estudio de anticuerpos.

Los resultados muestran que no hay neutralización en el 33% de los participantes en el estudio, que los niveles de anticuerpos están por debajo de 1/1000 en el 79% de los pacientes, y que sólo un 1% tiene títulos muy elevados (es decir, alto grado de protección). Sin embargo,

cuando realizaron el clonaje y caracterización de una muestra de pacientes con alto y bajo grado de neutralización, los autores encuentran que en todos hay anticuerpos individuales con altos títulos de neutralización, aunque podría tratarse de una proporción muy baja que no se detecta con los test convencionales de diagnóstico. En conclusión, los resultados sugieren que la presencia de estos anticuerpos neutralizantes, aún a bajo nivel, puede jugar un papel protector.

Referencia del estudio: *Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in 1 Convalescent Individuals. Davide F. Robbiani et al. bioRxiv preprint. Doi:10.1101/2020.05.13.092619.*

- [Consulta el estudio completo](#)

Finalmente, una breve pero completa revisión publicada en Nature Reviews recuerda las distintas funciones de los anticuerpos más allá de la neutralización de las infecciones. Incide también en las posibles consecuencias negativas de respuestas humorales inapropiadas como el aumento de la inflamación por activación del complemento o los fenómenos de facilitación de la infección. Un pequeño recuerdo de inmunología.

Referencia del estudio. *Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. Tomer Zohar and Galit Alter. Nature Reviews in Immunology 2020. Doi: 10.1038/s41577-020-0359-5.*

- [Consulta el estudio completo](#)

PRIMERA SEMANA DE JUNIO

Las recomendaciones de la semana incluyen artículos publicados en The Lancet, The New England Journal of Medicine, Nature Communications, Cell Host & Microbe y PLoS Pathogens.



(https://youtu.be/cCo_oOITt24)

Antes de hablar de los artículos recomendados esta semana, hay que destacar la retirada en The Lancet del polémico artículo que revisaba el tratamiento con cloroquina e hidroxiclороquina. La compañía de big data Surgisphere Corporation, implicada en la publicación original, se ha negado a facilitar los datos crudos para un nuevo análisis que pudiera confirmar o desmentir los resultados, según explican los autores. El primer estudio, criticado por posibles conflictos de interés y baja calidad en el manejo de datos, señalaba que estos fármacos podían causar graves efectos secundarios.

- Referencia. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Mandeep R Mehra, Frank Ruschitzka, Amit N Pate. NEJM, 2020.

El primer artículo destacado esta semana es un metanálisis (evaluación de diferentes artículos ya publicados) publicado precisamente en The Lancet y promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ha analizado investigaciones muy diversas en torno al mantenimiento de la distancia social y el uso de mascarillas como forma de protección ante el contagio por SARS-CoV-2. El estudio concluye la eficacia de ambas medidas.

Referencia: 1. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Chu DK et al. Lancet 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).

- [Consulta el artículo completo.](#)

En segundo lugar, una investigación publicada en el The New England Journal of Medicine (NEJM) ha evaluado el tratamiento con hidroxiclороquina, comparado con placebo, en hombres y mujeres que habían estado en contacto con personas diagnosticadas de COVID-19. Tras administrar el fármaco y el placebo, en dos grupos diferentes, en las 72 horas siguientes a este contacto, los autores comprobaron que el fármaco no aporta beneficio frente al placebo. Se trata de un estudio con ciertas limitaciones, sobre todo porque el diagnóstico de infección se basa en datos clínicos y no en tests PCR, por lo que hay que tomar con cautela sus conclusiones. De hecho, la revista ha añadido comentarios editoriales para discutir su interés y las citadas limitaciones.

- Referencia: A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. D.R. Boulware, NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638

- [Consulta el estudio completo.](#)

En tercer lugar, un artículo publicado en Nature Communications ha analizado la actividad neutralizante en el plasma de pacientes que se han recuperado de COVID-19. Además de la descripción del grado de neutralización del plasma, los autores han realizado un mapeo de los epítomos del virus (los fragmentos que reconoce el sistema inmunitario para combatirlos) y ha identificado dos dominios de la proteína S del SARS-CoV-2 - la zona de unión al receptor y la región de fusión- como posibles dianas para neutralizar su actividad. Según concluyen, si se bloquean los anticuerpos en el plasma dirigido frente a estas regiones, el efecto neutralizador se pierde.

- Referencia: Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. Poh CM et al. Nature Commun. Nature Communications | (2020) 11:2806 | <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16638-2>

- [Consulta el artículo completo.](#)

En cuarto lugar, una investigación en Cell Host & Microbe ha revisado el papel de los interferones clase I y III, que forman parte de la primera respuesta inmunitaria para hacer frente al SARS-CoV-2. Las conclusiones confirman que el sistema de interferón puede tener un doble papel beneficioso o perjudicial al combatir la enfermedad, que depende del momento en el que los interferones son producidos y comienzan a actuar. A partir de estas conclusiones, los autores

proponen un esquema de tratamiento que utilice o bloquee estos interferones del sistema inmunitario, según el momento de desarrollo de la COVID-19.

- Referencia: Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. Park and Iwasaki Cell Host & Microbe (2020), <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>.

- [Consulta el artículo completo.](#)

Por último, Plos Pathogens ha publicado una revisión muy completa sobre la epidemiología, virología, fisiopatología y secuencia de la epidemia, con contenido gráfico muy ilustrativo y con explicaciones que revisan desde los orígenes de la crisis hasta los retos en prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

- Referencia: 5. The hallmarks of COVID-19 disease. PLoS Pathog 2020,16(5): e1008536.<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>

- [Consulta el artículo completo.](#)

ÚLTIMA SEMANA DE MAYO

Las recomendaciones de la cuarta y última semana de mayo incluyen tres artículos publicados en 'Cell', uno en 'The New England Journal of Medicine' y otro en 'The Lancet'.



José Alcamí, coordinador del Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del #ISCIII, comenta algunas de las publicaciones más destacadas de la semana. (<https://youtu.be/bPK1cPd8bwY>)

El primero de los estudios está publicado en The Lancet y supone uno de los mayores análisis que se ha hecho hasta el momento del tratamiento a los pacientes hospitalizados con COVID-19 mediante cloroquina o hidroxicloroquina, dos de los fármacos que más se están utilizando contra la enfermedad y que en las últimas semanas han mostrado datos de poca eficacia y posibles problemas con efectos secundarios. Este trabajo analiza datos de casi 15.000 pacientes, excluyendo los tratados con remdesivir (otra de las opciones terapéuticas contra la COVID19), y concluye que el tratamiento con cloroquina y la hidroxicloroquina no muestra beneficios y sí se asocia como factor independiente a la mortalidad. Dada la heterogeneidad de datos que analiza, el estudio se está debatiendo mucho en la comunidad científica; The Lancet ha añadido también esta semana un editorial sobre este tema.

Referencia del estudio: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Mehra MR et al. Lancet 2020.

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

En segundo lugar, una investigación publicada en The New England Journal of Medicine (NEJM) ha estudiado el uso de remdesivir, uno de los fármacos utilizados para tratar la COVID-19 y que más expectativas está generando. Los autores han trabajado con más de mil pacientes hospitalizados con diferentes grados de gravedad y han observado que los síntomas remiten un poco más rápido en el grupo tratado con remdesivir que en el grupo control (tratado sólo con placebo). Además, han observado que la mortalidad disminuye levemente en algunos de los pacientes tratados con el fármaco, pero estos resultados no son estadísticamente significativos. La revista también ha publicado esta semana un editorial al respecto.

Referencia del estudio: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. J.H. Beigel et al. New Eng J Med (2020).

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

El tercer estudio, publicado en Cell, trata sobre los mecanismos de propagación local del coronavirus y estudia la proteína que permite la entrada del SARS-CoV-2 en el organismo: ACE2. Los autores han analizado la expresión de ACE2 en distintas células del tejido respiratorio y su susceptibilidad a la infección 'in vitro' (en estudios sobre células de laboratorio) y han observado que los niveles de

expresión de la proteína se relacionan con la infección. En concreto, determinan que las células epiteliales y ciliadas de la nariz y de la orofaringe tienen una expresión alta de receptores y se infectan fácilmente, y que la expresión de ACE2 disminuye a medida que la vía respiratoria desciende hasta el alveolo, lugar en el que la proteína es expresado por células denominadas neumocitos tipo 2.

Referencia del estudio: SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. Hou YJ et al. Cell (2020). doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

En cuarto lugar, otra investigación publicada en Cell se ha basado en estudios de una disciplina llamada transcriptómica para mostrar que la infección de células de origen respiratorio por SARS-CoV-2 induce una respuesta inmunitaria débil de interferón, en sus tipos I y III. Estas respuestas del sistema de interferón son importantes para el control inicial de la infección y también son inducidas por otros virus respiratorios. Este trabajo demuestra que SARS-CoV-2 bloquea esta respuesta y aumenta mucho la producción de quimiocinas y citocinas inflamatorias, una combinación que explica la diseminación y el daño inflamatorio que se producen en muchos pacientes con COVID-19 grave.

Referencia del estudio: Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 Blanco-Melo, et al. Cell (2020);181:1036-1045. doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026.

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

Finalmente, de nuevo en Cell, un estudio ha analizado el proteoma (conjunto de proteínas del organismo) y metaboloma (conjunto de metabolitos, entre ellos las hormonas) de sueros de 46 pacientes con COVID-19 y los ha comparado con 53 controles (pacientes sin enfermedad). Los resultados muestran que hay 93 proteínas y 204 metabolitos asociados a la gravedad de la enfermedad. Con estos datos, los autores han generado un modelo matemático basado en la expresión de 29 factores que pueden predecir la gravedad de la COVID-19, y concluyen que los cambios en la expresión se asocian principalmente a rutas celulares relacionadas con procesos como la desregulación de macrófagos, la degranulación plaquetaria, el funcionamiento del sistema del complemento y con una fuerte supresión metabólica.

Referencia del estudio: Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera Shen, B et al. Cell 2020. doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

TERCERA SEMANA DE MAYO

Las recomendaciones de la tercera semana de mayo incluyen dos artículos publicados en 'Nature'; dos en 'Cell'; uno en 'Science' y un último en 'The Lancet'.



(<https://youtu.be/FIYuTRmg5vo>)

El primer artículo, publicado en Nature, describe una investigación realizada sobre 326 pacientes de Shangai, la mayoría de ellos con infección leve. Lo interesante de este artículo es la secuenciación completa de 112 aislados virales, que ha permitido identificar dos 'clusters' que corresponden a dos infecciones fundadoras independientes; es decir, se han localizado dos variantes del virus. En todo caso, los resultados señalan que ninguna de las dos variantes es más virulenta que la otra: los investigadores no han hallado un pronóstico dependiente de la variante del virus con el que los pacientes son infectados. Los factores que influyen en la gravedad de la infección se relacionan con la edad, la linfocitopena y la aparición de la denominada 'tormenta de citoquinas', no con la variación genética del virus.

- Referencia. 'Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19' Xiaonan Zhang ET AL. Nature (2020).

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

El segundo artículo se ha publicado en 'The Lancet'. La investigación recoge una importante cohorte de pacientes de la ciudad de Nueva York, la mayoría con síntomas graves, con un 22% en estadio crítico de la enfermedad. Se registraron 101 muertes. De un total de 1150 pacientes, el 82% mostró una enfermedad crónica cardíaca, respiratoria o diabetes. Uno de los hallazgos más destacados es que el incremento en dos proteínas, el dímero D y la interleucina 6, se asoció con mayor mortalidad. El estudio es uno de los más completos que se han realizado hasta el momento sobre cómo evolucionan los pacientes críticos hospitalizados.

- Referencia. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Matthew J Cummings et al. The Lancet (2020).

- [Consulta en este enlace el estudio completo.](#)

En tercer lugar, 'Science' ha publicado una investigación en la que se ha infectado a nueve macacos con SARS-CoV-2, que desarrollan la enfermedad y la superan. A los 35 días se les re-infecta para ver si están protegidos frente a la enfermedad. Los resultados muestran que los animales no vuelven a desarrollar la COVID-19 y que las cargas virales que muestran son cinco logaritmos inferiores a la infección inicial. Se confirma un repunte de anticuerpos, lo que sugiere que la primera infección protege de la reinfección. El objetivo del trabajo era estudiar si una primera infección protege frente a una segunda gracias al desarrollo de anticuerpos.

-Referencia: Science 20 May 2020: eabc4776 DOI: 10.1126/science.abc4776.

- [Consulta en este enlace el estudio completo.](#)

Un cuarto artículo aparece en la revista 'Cell' y trata el posible fenómeno de la inmunidad cruzada, que sugiere -una hipótesis aún no confirmada- que infecciones previas con otros coronavirus -cuadros catarrales, por ejemplo- pueden permitir el desarrollo de cierta inmunidad frente al SARS-CoV-2. Se han estudiado las respuestas celulares frente al SARS-CoV-2 en 10 pacientes curados de COVID-19 que presentan respuestas CD4 -una de las defensas del sistema inmunológico- en el 100% de casos frente a distintas proteínas del virus. En pacientes no infectados por COVID-19 pero que han sufrido infección por otros coronavirus respiratorios, un 50%

muestra respuestas CD4 frente a la COVID-19. El papel de estas respuestas inmunológicas cruzadas en la resistencia o la gravedad de los síntomas no puede aún confirmarse, pero sí supone una línea de investigación en la que se debe avanzar.

- Referencia. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals Alba Grifoni, et al. Cell (2020).

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

En quinto lugar, otro artículo publicado en 'Cell' también trata esta cuestión de la posible inmunidad cruzada. Describe que un anticuerpo aislado de un paciente recuperado en 2003 de SARS -síndrome agudo respiratorio severo, un coronavirus similar al SRS-CoV-2- muestra una reacción cruzada y actividad neutralizante frente a SARS-CoV-2. El anticuerpo descrito en este trabajo va dirigido frente a un dominio diferente al de interacción con el receptor ACE2 -la puerta de entrada del virus al organismo-, correspondiente a una localización que es susceptible con la glicosilación. Se trata del primer caso descrito, ya que hasta el momento los sueros de pacientes que han padecido SARS no neutralizan SARS-CoV-2.

- Referencia. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Pinto D et al. Cell 2020.

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

Finalmente, un artículo aparecido de nuevo en 'Nature' aporta nueva información sobre el conocimiento biológico del coronavirus. Describe la estructura de la RNA polimerasa del SARS-CoV-2 mediante técnicas de criomicroscopía. Esta descripción de la estructura del coronavirus a nivel molecular puede ser un paso importante para el desarrollo de fármacos específicos frente a la COVID19, ya que hasta el momento el uso de otros antivirales no ha sido muy exitoso.

- Referencia. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Hillen HS et al. Nature 2020 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>. Nature (2020).

- [Consulta en este enlace el artículo completo.](#)

SEGUNDA SEMANA DE MAYO



José Alcami, coordinador del Grupo, comenta los 5 artículos destacados esta semana. (<https://youtu.be/-CWf5D9tDCM>)

Las recomendaciones de la segunda semana de mayo incluyen un artículo publicado en Nature Medicine, uno en formato preprint y tres que aparecen en la revista Science. Son los siguientes:

Un estudio publicado en Nature Medicine describe una técnica diagnóstica denominada ELISA, de segunda generación, realizado con proteínas recombinante sde la envuelta del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Las ventajas de este test son su alta especificidad y sensibilidad, y que puede realizarse en suero o plasma y con muestras inactivadas. Los resultados muestran una buena correlación entre niveles de inmunoglobulinas, proteínas claves para la respuesta inmunitaria, y anticuerpos neutralizantes del virus. Las conclusiones de este trabajo representan un avance para un diagnóstico más preciso de personas infectadas y para el estudio de la respuesta de anticuerpos en quienes ya han pasado la infección.

- Referencia: A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nat Med. 2020 May 12. doi: 10.1038/s41591-020-0913-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32398876>

Siguiendo con la investigación en diagnóstico, un artículo publicado en forma de preprint (sin revisión por pares y a falta de evaluación) realiza un ejercicio de validación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa, la prueba diagnóstica más fiable) del test explicado en el anterior artículo por en un grupo de 624 pacientes. Los investigadores

no detectaron diferencia en los niveles de anticuerpos por grupos de edad o gravedad de la infección. Además, los tests secuenciales en un grupo de pacientes muestran un pico de anticuerpos a partir de la 3-4 semana. Esto podría explicar que, cuando se realiza una PCR entre la segunda y la tercera semana de la infección, el resultado salga negativo. En definitiva, el estudio propone que la gran mayoría de pacientes que pasa la infección pasan a ser seropositivos, es decir, adquieren potencialmente inmunidad frente a posibles nuevas infecciones por SARS-CoV-2.

- Referencia: Humoral immune response 1 and prolonged PCR positivity in a cohort of 1343 SARS-CoV 2 patients in the New York City region. medRxiv preprint
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20085613>

La revista Science ha publicado un estudio que demuestra que un anticuerpo (B38) protege a ratones de desarrollar neumonía derivada de la infección por SARS-CoV-2. Tras clonar linfocitos B específicos, los investigadores aislaron cuatro anticuerpos monoclonales de un paciente que ha pasado la enfermedad, y realizaron un análisis de cómo los anticuerpos que luchan contra la COVID19 interactúan con la proteína S del virus. En trabajos in vitro (con modelos celulares desarrollados en laboratorio) se comprobó que todos los anticuerpos bloquean la infección por el virus. Cuando se probaron en modelo de ratón inmunizado, el tratamiento con estos anticuerpos tras la infección disminuyó significativamente la carga viral.

- Referencia: *Science* 10.1126/science.abc2241 (2020). <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/12/science.abc2241>

También en Science, un comentario editorial habla sobre el potencial de los anticuerpos neutralizantes como posible tratamiento de pacientes con COVID-19. El artículo analiza las limitaciones existentes y las dificultades para conseguirlos y producirlos masivamente, pero también señala que la tecnología existe y que es una posibilidad que debe estudiarse más. Además de la inversión de compañías farmacéuticas, se están constituyendo consorcios de investigadores, financiado por ejemplo por la Fundación Bill y Melinda Gates, para identificar los anticuerpos candidatos y desarrollar un estudio más completo.

- Referencia: The race is on for antibodies that stop the new coronavirus. *Science* 08 May 2020: Vol. 368, Issue 6491, pp. 564-565 DOI:

10.1126/science.368.6491.564. <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/race-antibodies-stop-new-coronavirus>

Por último, Science también publica un artículo de opinión de cuatro grandes investigadores (Lawrence Corey, John R. Mascola, Anthony S. Fauci y Francis S. Collins) sobre la estrategia para desarrollar de manera urgente una vacuna frente al coronavirus SARS-CoV-2, en el que examinan los aspectos desconocidos de las respuestas protectoras y los aspectos de seguridad que deben considerarse. Plantean la dificultad para realizar un ensayo en fase III, que requerirá miles de pacientes ya que el 80% desarrollan infecciones asintomáticas, y la alternativa de contagiar a personas voluntarias para estudiar la infección. Por último, analizan las plataformas y fábricas de vacunas que serán necesarias para su desarrollo, y la necesidad de coordinar los esfuerzos en una alianza global de los sectores público y privado, con participación de grandes fundaciones para conseguir una vacuna para frenar la pandemia de COVID-19.

- Referencia. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. En Science. DOI: 10.1126/science.abc5312. <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/12/science.abc5312>

PRIMERA SEMANA DE MAYO



El coordinador del Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del ISCIII, José Alcamí, resume en este vídeo cinco de los artículos científicos más destacados de la última semana. (<https://youtu.be/OLDEFVz8Oy0>)

- Un artículo publicado en Nature, 'Retrato de un virus asesino', analiza aspectos del SARS-CoV-2 que diferencian este virus de otros coronavirus y que pueden ser importantes en el desarrollo de la enfermedad, y destaca los distintos mecanismos de entrada del virus en la célula. El virus utiliza dos mecanismos distintos de entrada para infectar, por eso se transmite con mayor eficacia y tiene una gran capacidad para alcanzar los pulmones, que suelen ser el primer órgano afectado.

- Una revisión, también publicada en 'Nature' sobre 'La carrera por una vacuna frente a coronavirus', resume el estado actual de desarrollo de vacunas e ilustra los distintos abordajes que se están realizando para tratar de desarrollarlas. Es un artículo breve, muy bien ilustrado, que describe los prototipos de vacunas frente a SARS-CoV-2 y cómo distintas estrategias buscan la activación del sistema inmunitario para hacernos resistentes al virus. Se publicó la semana pasada, pero ha tenido mucho impacto a lo largo de esta semana.

- En la revista 'JAMA' se ha publicado una síntesis muy breve pero muy interesante sobre la 'Interpretación de los tests diagnósticos para SARS-CoV-2'. El texto es sencillo y muy clarificador, y se acompaña de una infografía que describe cuánto tiempo persiste el virus en distintas localizaciones y cómo se forman los anticuerpos que generan inmunidad. El texto permite comprender en qué momento es más útil cada tipo de test diagnóstico y cómo interpretarlos para saber si hay infección o si se ha pasado la enfermedad.

- Uno de los artículos más comentados de la semana es el que comunica el primer paciente infectado en Francia el 27 de diciembre del año pasado, publicado en la revista 'International Journal of Antimicrobial Agents'. Se trata de un hallazgo obtenido al analizar retrospectivamente muestras de pacientes con neumonías no filiadas en un hospital francés durante los meses de diciembre y enero. Concretamente, un hospital de París estudió secreciones de pacientes con neumonías graves en que no se aisló el germen causante de la infección, y detectó en un paciente el coronavirus en una muestra del 27 de diciembre, lo que de confirmarse indicaría que el virus circuló por Francia antes de lo que se pensaba.

- Por último, un artículo en pre-publicación -formato pre-print, por lo que hay que tomar con prudencia su contenido al no estar revisado por pares- del grupo de Bette Korber del Laboratorio Nacional de Los Alamos, en EEUU, ha estudiado la dinámica de expansión y distribución geográfica de distintas variantes de SARS-CoV-2. Los virus RNA introducen en su replicación mutaciones en el genoma. Las variantes similares entre sí se agrupan en "clados", como si fueran "primos

moleculares” más parecidos entre sí. Este artículo estudia las variantes que ha generado el virus desde su inicio; algunas aumentan su frecuencia y difusión, lo que puede ser debido a que llegan antes a una determinada localización o se transmiten mejor o son más agresivas. De los datos no puede concluirse que el denominado clado G, una de las variantes del virus que está aumentando en frecuencia, sea más patogénica, como algunas personas han interpretado.