

LA INVESTIGACIÓN FRENTE AL SARS-COV-2 Y LA COVID-19 EN EL DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN PEDRO-CIBIR

JORGE ALBA¹, JOSÉ R. BLANCO¹, CRISTINA CERVERA¹,
LARA GARCÍA-ÁLVAREZ¹, CONCEPCIÓN GARCÍA-GARCÍA¹,
VALVANERA IBARRA¹, MARÍA IÑIGUEZ¹, LUIS METOLA¹,
SONIA OMATOS¹, ANA M. PALOMAR¹, GALADRIEL PELLEJERO¹,
LAURA PÉREZ-MARTÍNEZ¹, PATRICIA PÉREZ-MATUTE¹,
ARÁNZAZU PORTILLO¹, EMMA RECIO-FERNÁNDEZ¹,
LOURDES ROMERO¹, IGNACIO RUIZ-ARRONDO¹,
PAULA SANTIBÁÑEZ¹, SONIA SANTIBÁÑEZ¹, MERCEDES SANZ¹,
PABLO VILLOSLADA-BLANCO¹, JOSÉ A. OTEO^{1*}

RESUMEN

Durante la pandemia provocada por el SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19, el Departamento de Enfermedades Infecciosas en su brazo armado o asistencial del Hospital y en su lado más científico en el Centro de Investigación Biomédica han puesto su grano de arena para dar luz a la generación de conocimiento práctico y básico necesarios para conseguir salir de la gran crisis generada. En este artículo se enumeran las diferentes aportaciones publicadas por los miembros de este equipo multidisciplinar.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Pandemia; investigación; enfermedades infecciosas.

During the pandemic caused by SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, the Department of Infectious Diseases formed by its clinical team together with its more scientific side in the Center from Biomedical Research of La Rioja have worked hard to generate new knowledge to overcome this crisis from both a basic and clinic approach. This article summarizes the different scientific articles published by the members of this multidisciplinary team.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic, research, infectious diseases.

1. Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario San Pedro y del Centro de Investigación Biomédica de la Rioja.

* Autor de correspondencia: jaoteo@riojasalud.es

El 7 de enero 2020, una investigadora del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Laboratorio de Patógenos Especiales - Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores - del Hospital Universitario San Pedro-CIBIR hacía eco, por el WhatsApp del grupo, de una alerta de los Centros de Control de Enfermedades de los EEUU. La noticia alertaba sobre un brote de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. Rápidamente, la noticia se fue extendiendo, y en pocos días, todos éramos conscientes de esa “nueva enfermedad”. Pocas semanas después nos enteramos de que el agente productor era un “nuevo” coronavirus de la familia de los β coronavirus, de los que ya teníamos conocimiento en el pasado. De hecho, estos agentes ya habían provocado anteriormente la denominada “Neumonía Asiática” o “Síndrome Respiratorio Agudo Severo” (SARS) y el “Síndrome Respiratorio del Oriente Medio” (MERS). También, y como si no fuera con nosotros, nos fuimos enterando por los medios de comunicación del avance y extensión imparable de la epidemia por todo el mundo. En marzo se declaró la Pandemia actual, que hasta el momento final de entregar este manuscrito (21 de diciembre de 2021) se ha cobrado oficialmente la vida de 5.363.783 pacientes y afectado a 275.546.124 personas en el mundo (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

Al agente causal se le denominó SARS-CoV-2 y a la enfermedad, que tanto daño y sufrimiento está provocando, COVID-19 (acrónimo de enfermedad por el coronavirus de 2019).

Nuestro Departamento lleva desde los años 90 dedicándose a las infecciones emergentes, y desde el primer día que tuvimos conciencia del problema, todos (clínicos e investigadores) nos volcamos en la asistencia e investigación de este grave problema. Siempre puede haber alguien que pueda decir que se podría haber hecho algo más, pero el que redacta este manuscrito, que asumen todos los firmantes del artículo, se llena de orgullo, tiene la conciencia tranquila y el convencimiento de que se ha trabajado por encima de nuestras capacidades. Hemos dado lo mejor de cada uno.

Desde los primeros momentos, el trabajo asistencial para los pacientes ingresados por COVID-19 en las plantas de nuestro hospital fue liderado por el Departamento de Enfermedades Infecciosas con la ayuda de otros Servicios-Secciones y de todo el Hospital en función de las necesidades. Todos los datos disgregados por semana de ingreso, sexo, edad, datos de mortalidad..., están disponibles y son de fácil acceso en la web del Portal del Gobierno de La Rioja y no entraremos en su explotación. En este capítulo presentaremos, a modo de resumen, nuestras contribuciones científicas y colaboraciones en estudios y ensayos clínicos multicéntricos.

Uno de los primeros problemas a los que tuvimos que dar respuesta fue conocer si estábamos tratando correctamente a nuestros pacientes. A primeros de marzo, habíamos lanzado un protocolo de manejo clínico para todo el hospital. Nuestras actuaciones derivaban de lo aprendido en el pasado en la lucha contra SARS-CoV y MERS-CoV y de las escasas publicaciones que nos llegaban desde China sobre el SARS-CoV-2 y la COVID-19. Un

fármaco que aparecía en todos los protocolos de actuación, incluido el del Ministerio de Sanidad, para pacientes ingresados, era la hidroxiclороquina, asociada o no, a la azitromicina. Las noticias que llegaban desde diferentes fuentes y grupos de investigación eran muy positivas. En nuestro caso, para reducir la carga de ingresos hospitalarios, en una situación en la que el hospital estaba muy saturado, se planeó e implementó, junto a los Servicios de Urgencias y un dispositivo especial de Hospitalización a Domicilio (HAD), una estrategia terapéutica sencilla de administración oral de hidroxiclороquina y azitromicina durante 5 días en mayores de 18 años, a través de HAD. El objetivo era evitar ingresos innecesarios sin aumentar el riesgo para nuestros pacientes. Necesitábamos respuestas y la efectividad de la pauta se evaluó tras el reclutamiento de pacientes durante 13 días. De los casi 600 pacientes atendidos en urgencias por COVID-19 durante los 13 días evaluados en el estudio, 80 fueron atendidos a través de este dispositivo (HAD). De ellos, 69 presentaban neumonía (86,2%). Esta estrategia fue segura y útil para reducir la presión de la carga hospitalaria y las complicaciones severas y/o muerte (Oteo, 2020a).

A pesar de que la COVID-19 está provocada por un virus, y las infecciones víricas no responden a antibióticos, en la mayoría de los protocolos de manejo terapéutico, al menos durante la primera gran onda epidémica, se aconsejaba el uso de antibióticos de amplio espectro por la elevada prevalencia de sobreinfección neumocócica y posiblemente por otras bacterias. En nuestro protocolo la pauta elegida fue ceftriaxona asociada a azitromicina. Nosotros observábamos que muchos pacientes presentaban un antígeno neumocócico positivo en orina y queríamos conocer la prevalencia, características y el curso clínico de los pacientes con la positividad de este antígeno en comparación con los que no lo presentaban. Estudiamos a los pacientes ingresados entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de abril. Lo primero que nos llamó la atención fue la elevada prevalencia de positividad de este antígeno, ya que de los 1.300 pacientes que ingresaron durante el periodo de estudio un 10,3% presentaban antígeno positivo. La mayoría de los pacientes mostraban un patrón radiológico intersticial de su neumonía y curiosamente era más prevalente en mujeres. El presentar un antígeno positivo se relacionó con una probabilidad mayor de desarrollar un síndrome de distrés respiratorio e ingreso en UMI que los que no lo tenían, aunque no hubo diferencias en la mortalidad. Nuestros datos justificaban el tratamiento empírico con los antibióticos (Oteo 2020b).

En nuestro Departamento, una de las líneas de investigación que nos ha hecho merecedores de un reconocimiento internacional es la investigación en el campo de las zoonosis. Desde el principio de la epidemia sabíamos que el origen del SARS-CoV-2 se encontraba en un virus que tenía como posible reservorio y origen los murciélagos, pero no sabíamos como se había producido el salto de especie y adaptación al humano (*spillover*). La principal teoría es que existen animales intermediarios, tal y como a día de hoy sostiene la OMS. El objetivo de nuestro trabajo fue investigar la susceptibilidad de los animales de compañía a la infección por SARS-CoV-2 en

nuestro medio, durante el periodo álgido de la pandemia (abril-mayo 2020). Para ello, recogimos muestras de saliva y heces de estos mamíferos, y encontramos y comunicamos la primera detección en Europa de un gato sano infectado por el SARS-CoV-2 (Ruiz-Arrondo, 2020). Posteriormente también lo hemos comprobado en un perro y estamos colaborando en estudio en visones europeos silvestres. En la actualidad sigue sin conocerse, de forma definitiva, el papel que las mascotas pueden tener en la pandemia provocada por el SARS-CoV-2. Diferentes estudios han mostrado la susceptibilidad de diferentes animales a este virus, y experimentalmente se ha logrado la transmisión entre los mismos. También, y como era de esperar, se ha demostrado que estos animales pueden transmitir el SARS-CoV-2 a los humanos (visones americanos en cautividad).

Un aspecto que resultaba muy preocupante al principio de la pandemia y que continúa siendo relevante es la evolución de los pacientes que han sufrido una neumonía grave asociada a la COVID-19. De hecho, en el momento del alta muchos pacientes presentaban y presentan, alteraciones persistentes en la función pulmonar y datos de inflamación a este nivel. Liderado por investigadores del Departamento de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital se llevó a cabo un estudio multicéntrico cuyo objetivo fue describir, entre otros, la función pulmonar en pacientes que se recuperan de una hospitalización por COVID-19. La principal conclusión fue que en la espirometría se apreciaba un déficit de la difusión del CO₂ que persistía tras una media de 104 días tras el comienzo de los síntomas, y que se asociaba con los casos más severos de COVID-19 (Blanco, 2021).

Nadie duda de que la edad avanzada, la hipertensión, la obesidad, la presencia de cardiopatía, de una hepatopatía crónica, presentar neoplasias activas, y en general las enfermedades que inmunodeprimen, o que precisan para su control fármacos inmunosupresores son factores asociados a mal pronóstico en la COVID-19. Estos factores no explicaban el curso clínico en todos los pacientes y desde el principio se sospechó que existían factores genéticos que explicarían las diferencias encontradas entre algunos pacientes. Así, con el objeto de identificar otros factores de riesgo investigamos si los polimorfismos del gen que codifica la enzima convertidora de la angiotensina G rs4341 y rs4343, que es el principal regulador del sistema renina-aldosterona-angiotensina, podían explicar las diferencias en la gravedad y curso clínico de la enfermedad. Encontramos que presentar estos polimorfismos se asociaba con una mayor severidad en pacientes hipertensos afectados de COVID-19, con independencia del sexo. Los portadores de ambos polimorfismos se asociaron también con una mayor mortalidad y mayor severidad en los pacientes que tenían dislipemia y diabetes mellitus tipo 2. Como conclusión podemos afirmar que presentar estos polimorfismos podría utilizarse como un marcador predictivo de severidad en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia (Iñiguez, 2021).

Hemos seguido avanzando en el estudio genético de nuestros pacientes ya que sin lugar a dudas es fundamental identificar a las personas que presentan mayor probabilidad de desarrollar las formas severas de la enfer-

medad. De hecho, estamos convencidos de que un análisis robusto de la expresión génica del paciente infectado por el SARS-CoV-2 que desarrolla COVID-19 permitirá comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la evolución de la enfermedad y al mal pronóstico observado en algunos pacientes. Por ello, nos planteamos dos objetivos: 1) analizar las variantes genéticas que predispongan al paciente a desarrollar las formas severas de la enfermedad y 2) analizar el transcriptoma sanguíneo de pacientes infectados por el SARS-CoV-2 que requieren hospitalización frente al de aquellos que no lo requieren y su estudio a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los resultados que se deriven de este proyecto, permitirán tomar medidas específicas de prevención o tratamiento. La caracterización de transcritos o vías de señalización asociadas al desarrollo de las formas más severas de la enfermedad serán también de interés para la identificación de dianas terapéuticas. Como *“la unión hace la fuerza”* y se precisa un elevado número de pacientes nos hemos unido al consorcio nacional “Scourge” (proyecto “Determinantes genéticos y biomarcadores genómicos de riesgo en pacientes con infección por coronavirus Sars-CoV-2”) <https://www.scourge-covid.org>. De hecho, dentro de este consorcio lideramos dos subproyectos a nivel nacional. El primero tiene como objeto identificar variantes genéticas que puedan explicar la mayor predisposición de algunos pacientes obesos infectados por el SARS-CoV-2 a desarrollar las formas severas de la enfermedad, independientemente de la carga viral, la edad, el tratamiento farmacológico y la presencia de otras comorbilidades (COVID-19 y Obesidad). Este subproyecto se está llevando a cabo en colaboración con la Universidad de León y la plataforma de Investigación Biomédica de La Rioja. El segundo subproyecto tiene tres objetivos: *i*) valorar la fracción atribuible poblacional de ingreso hospitalario en UCI por COVID-19 debido al sexo masculino en comparación con las mujeres independientemente de la carga viral, la edad, el tratamiento farmacológico/hormonal y la presencia de otras comorbilidades; *ii*) analizar la secuencia de genes cuya expresión se encuentre regulada por andrógenos, como la ruta del TMPRSS2 y el ERG, moléculas clave en el cáncer de próstata, o la secuencia del receptor ACE2, debido a las conocidas diferencias existentes entre hombres y mujeres y comparar estos resultados con el grado de severidad de la COVID-19 y, finalmente, *iii*) investigar el impacto del tratamiento hormonal en la evolución de la COVID-19. Indudablemente, los resultados que se deriven de estos trabajos podrán ayudar a comprender mejor la patogenia de la COVID-19, y también guiará en el diseño de terapias efectivas y de vacunas para una medicina personalizada.

Los mecanismos patológicos que subyacen en el desarrollo del síndrome respiratorio agudo severo provocado por los SARS-CoV no son del todo conocidos. Para intentar comprender mejor estos mecanismos se exploró el comportamiento del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GRPC). Este péptido tiene efectos angiogénicos, vasodilatadores e inmunomoduladores que podrían mediar en el desarrollo de las lesiones observadas en la COVID-19. Para dar respuesta estudiamos junto a miembros del Área de Oncología del CIBIR los valores séricos del GRPC en personas infectadas por el SARS-CoV-2 con diferentes grados de severidad. Además,

tuvimos la oportunidad de estudiar mediante inmunofluorescencia la distribución de uno de los componentes del receptor del GRCP, la proteína modificadora de la actividad del receptor 1 (RAMP1) en muestras pulmonares de un paciente fallecido por COVID-19 en colaboración con el Departamento de Patología del *Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, de Nueva York (NY, USA). Objetivamos que los valores de GRCP se encontraban muy disminuidos en los pacientes con COVID-19 con respecto a los no infectados. No encontramos asociación con el sexo, edad, comorbilidades o gravedad de la COVID-19, pero la diferencia era mayor aún en los pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (ej: omeprazol). En cuanto a la inmunoreactividad de la RAMP1, se encontró en las células musculares lisas de los grandes vasos, del árbol bronquial y en los epitelios de las vías aéreas. También lo encontramos en neumocitos proliferativos de tipo II, que es un hallazgo frecuente en los pacientes con neumonía asociada a COVID-19. La conclusión de nuestro estudio sugiere que los niveles bajos de CGRP podrían tener un impacto negativo en la fisiología respiratoria de los pacientes con COVID-19 debido a vasoconstricción, angiogénesis inadecuada, menor reparación epitelial y respuesta inmune defectuosa. Por lo tanto, restaurar los niveles de CGRP en estos pacientes puede representar un enfoque terapéutico novedoso para COVID-19 (Ochoa-Callejero, 2021a). Nuestros hallazgos tuvieron rápida repercusión en otros grupos. No obstante, la FDA ha autorizado un ensayo clínico con un antagonista del GRCP. Nuestro grupo no está de acuerdo con esta aproximación y así lo hemos reflejado (Ochoa-Callejero, 2021b).

Nuestro Departamento lleva años colaborando y siendo parte de las Redes más importantes de Investigación en Patología Infecciosa de España como la REIPI (Red Española de Investigación en Patología Infecciosa) o la Red de Investigación en SIDA (RIS). Todos sus miembros forman parte también de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y bajo los auspicios de estos Grupos, y de otros creados para investigar en la COVID-19, hemos colaborado y realizado diferentes proyectos de investigación. Así, en los estudios observacionales de cohortes de pacientes, se han sacado conclusiones muy interesantes que nos han ayudado a conocer mejor la infección y a la toma de decisiones terapéuticas para nuestros pacientes.

Uno de los estudios que se diseñó en el seno de la REIPI, evaluó un aspecto muy interesante que ha ayudado a conocer mejor la patogenia de la COVID-19. Fue el estudio de la cinética de las cargas virales del SARS-CoV-2 en las vías aéreas y en otros tejidos (sangre y heces) en el momento del ingreso y su relación con el curso clínico. En este estudio se observó que los pacientes con SARS-CoV-2 que presentaban ARNemia requirieron de forma más frecuente ingreso en la UMI ($p = 0,005$), presentaban con más frecuencia síndrome de distrés respiratorio ($p = 0,01$) con necesidad de ventilación mecánica ($p = 0,018$), mortalidad ($p = 0,007$) y desenlace global desfavorable ($p = 0,001$) que los pacientes en los que no se detectaba. Estos pacientes frecuentemente presentaban enfermedades crónicas de base como hepatopatías crónicas y trasplante de órgano sólido (Berastegui-Cabrera, 2021).

En el estudio *“Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study”* (SAM-COVID Study Group, 2021) se obtuvo información valiosa sobre la indicación de tocilizumab en pacientes afectados del denominado estado hiperinflamatorio en el contexto de la COVID-19. Nuestra conclusión fue que los pacientes afectados con este síndrome hiperinflamatorio se podían beneficiar de este tratamiento. El uso de tocilizumab se asoció también con un menor riesgo de mortalidad en comparación con el uso de otras terapias. En la actualidad este tratamiento es uno de los pocos tratamientos aceptados junto con los corticoides para el tratamiento de la COVID-19 grave con síndrome hiperinflamatorio asociado.

En el estudio *“Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital”* se analizaron datos de casi 7000 pacientes atendidos durante la primera onda epidémica. El hallazgo fue que mediante una herramienta de fácil uso se distinguieron 3 fenotipos diferentes en pacientes ingresados que claramente se relacionaban con la mortalidad. Este hecho ha resultado de gran interés para el manejo terapéutico y apoyaba la necesidad de seguir investigando los mecanismos fisiológicos que subyacen en estos pacientes para optimizar el tratamiento y disminuir la mortalidad (REIPI-SEIMC COVID-19 group and COVID@HULP groups, 2021).

En otro estudio colaborativo multicéntrico en el que se analizaron algo más de 6000 pacientes de los hospitales de los Grupos de Estudio COVID-19 Spain y COVID@HULP se validó un modelo de predicción de mortalidad a los 30 días del ingreso que se ha denominado COVID-19 SEIMC score. El modelo utiliza datos clínicos y de laboratorio fácilmente disponibles en la historia del paciente, y se ha mostrado como una herramienta útil para predecir la probabilidad de mortalidad a 30 días con un alto grado de precisión (COVID-19@Spain and COVID@HULP Study Groups, 2021).

Una pregunta que nos hicimos, junto a muchos otros grupos de investigación y clínicos, fue si nuestros pacientes infectados por el VIH enfermaban de forma más severa de COVID-19 que el resto de la población y si los fármacos antivirales que recibían para el tratamiento de su infección tenían efecto sobre el curso de la enfermedad. Nuestro Departamento lleva más de 15 años en la RIS y en la actualidad se siguen al menos 77,590 pacientes bajo tratamiento antiretroviral. El estudio mostró una asociación de gran interés, ya que el riesgo de hospitalización fue 20,3 entre los pacientes que recibían tenofovir alafenamida (TAF) junto a emtricitabina (FTC), de 10,5 en los que recibían tenofovir disoproxilato (TDF) junto a FTC, de 23,4 en los que recibían abacavir con 3TC, y de 20,0 para los que recibían otros antivirales. Ninguno de los pacientes que recibían TDF/FTC tuvo que ingresar en la UMI o falleció. Como consecuencia de este estudio se han puesto en marcha otros estudios para estudiar el efecto anti SARS-CoV-2 del TDF (The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration, 2020).

Otro aspecto que no se conocía objetivamente, y que se ha producido durante la pandemia ha sido el posible retraso/falta de atención de otras

patologías por el gran impacto que ha tenido la COVID-19 en nuestro medio sanitario. Una de nuestras líneas de trabajo e investigación, en la que nuestro grupo ha aportado conocimiento en los últimos años, es la endocarditis bacteriana y dentro de los Grupos de Ayuda para el Manejo y Estudio de las Endocarditis (GAMES) y de REIPI nos propusimos conocer qué había sucedido con estos pacientes durante la primera onda epidémica. Aunque con las limitaciones propias del corto periodo de estudio evaluado nuestro trabajo mostró un descenso en el diagnóstico de esta afección, mortal sin tratamiento adecuado en tiempo y forma, de un 33% cuando comparábamos los datos de los primeros meses de 2020 con el mismo periodo de 2019. Las instrucciones estrictas de quedarse en casa, la posible confusión con la COVID-19 o la administración de antibióticos orales sin otras evaluaciones más sofisticadas que son necesarias para el diagnóstico de una endocarditis infecciosa han podido explicar este fenómeno. Las complicaciones y mortalidad asociada a endocarditis en este periodo de tiempo también fueron superiores (31% in 2019 y 61% in 2020) (Escolà-Vergé, 2021).

El Departamento de Enfermedades Infecciosas ha participado y/o está participando también en diferentes ensayos clínicos, bien para la profilaxis o para el tratamiento de la COVID-19. El plasma hiperinmune de pacientes convalecientes se ha utilizado con resultados dispares para el tratamiento de diferentes infecciones víricas graves con pocas o nulas opciones terapéuticas, incluidas una variedad de infecciones respiratorias agudas graves. Esto incluye pacientes de las epidemias más recientes con coronavirus, SARS en 2003 y MERS en 2012, y potencialmente de la actual pandemia de COVID-19. Con estos antecedentes tuvimos la oportunidad de participar en el estudio ConPlas-19. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en el que evaluamos la terapia con plasma de pacientes convalecientes de COVID-19 añadido a la terapia estándar frente a la terapia estándar en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19. Sus resultados se están analizando en el momento de la redacción de este capítulo (ConPlas-19, 2021).

Otro de los fármacos evaluados en un ensayo clínico en el que participó nuestro Departamento fue otilimab, un anticuerpo monoclonal que se encuentra en estudios en fase III para el tratamiento de la artritis reumatoide. Otilimab, actúa uniéndose al receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas (GM-CSF) y bloqueando por tanto su producción. El estudio OSCAR (*acrónimo de Otilimab in Severe COVID-19 Related Disease*) “*A randomized, double-blind, placebo-controlled, study evaluating the efficacy and safety of otilimab IV in patients with severe pulmonary COVID-19 related disease*” fue un ensayo clínico en fase II consistente en la administración de otilimab frente a placebo en pacientes con COVID-19 moderado-grave que no respondían a tratamiento estándar (dexametasona) y que se encontraban en fase “inflamatoria” de la infección. Los resultados que acaban de hacerse públicos muestran que es útil en los pacientes de 70 años. Así de 180 pacientes de este grupo de edad se observó que el 65,1% de los mismos estaban vivos y libres de insuficiencia respiratoria 28 días después

del tratamiento con otilimab asociado al tratamiento convencional en comparación con el 45,9% de los pacientes que solo recibieron el tratamiento estándar ($p = 0,009$) (OSCAR, 2021).

Podríamos seguir escribiendo sobre las colaboraciones actuales. Queda claro que, sin una visión multidisciplinar, en la que participen clínicos, investigadores básicos y traslacionales, se tardaría mucho más tiempo en generar evidencias científicas. Así, es una responsabilidad ser cómplices en la generación del conocimiento. Sin lugar a dudas nos va a ayudar a salvar vidas y a mejorar la calidad de vida de los ciudadanos.

En conclusión, desde el Departamento de Enfermedades Infecciosas de nuestro modesto Centro de Investigación y hospital, hemos contribuido sin complejos a mejorar el conocimiento de esta grave afección. Queda mucha historia por contar. Actualmente estamos involucrados en otros proyectos que necesitan financiación. Todos los que lean este artículo, estarán de acuerdo. Los investigadores necesitamos el apoyo institucional y sin éste y sin dedicar recursos económicos será difícil salir de esta crisis y sobre todo afrontar las próximas que están por llegar. Esperamos en un futuro muy próximo poder comunicar nuevos resultados de las investigaciones que tenemos en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

- Berastegui-Cabrera, J., Salto-Alejandre, S., Valerio, M., Pérez-Palacios, P., Arnaiz-De Las Revillas, F., Abelenda-Alonso, G., ... & Sánchez-Céspedes, J. (2021). SARS-CoV-2 RNAemia is associated with severe chronic underlying diseases but not with nasopharyngeal viral load. *Journal of Infection*, 82(3), e38-e41. Berastegui-Cabrera, J. *et al.*, (2021). SARS-CoV-2 RNAemia is associated with severe chronic underlying diseases but not with nasopharyngeal viral load. *J Infect*, 82:e38-e41. 1.
- Blanco, J. R., Cobos-Ceballos, M. J., Navarro, F., Sanjoaquin, I., de Las Revillas, F. A., Bernal, E., ... & Ugedo, J. (2021). Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(6), 892-896. Blanco, J.R. *et al.*, (2021). Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect*, 27:892-896.
- ConPlas-19 (2021). Disponible en: <https://eu-isciii.es/covidfundinspain/multi-center-randomized-clinical-trial-of-convalescent-plasma-therapy-versus-standard-of-care-for-the-treatment-of-covid-19-in-hospitalized-patients/>
- Consorcio "Scourge" Determinantes genéticos y biomarcadores genómicos de riesgo en pacientes con infección por coronavirus Sars-CoV-2". Disponible en: <https://www.scourge-covid.org>
- COVID-19@Spain and COVID@HULP Study Groups (2021). Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalized patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax*, 76:920-929.

- Cuervo, G., de Alarcón, A., Sousa, D., Barca, L. V., Fernández-Hidalgo, N., Gutiérrez-Carretero, E., ... & Acevedo, M. R. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis, management and prognosis of infective endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), 660-664. Escolà-Vergé, L. *et al.*, (2021).. Cuervo G, de Alarcón A, Sousa D, Barca LV, Fernández-Hidalgo N, *et al.*,. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis, management and prognosis of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*, 27:660-4.
- Del Amo, J., Polo, R., Moreno, S., Díaz, A., Martínez, E., Arribas, J. R., ... & for The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration*. (2020). Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Annals of internal medicine*, 173(7), 536-541. The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration (2020). Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*, 173:536-41.
- Gutiérrez-Gutiérrez, B., Del Toro, M. D., Borobia, A. M., Carcas, A., Jarrín, I., Yllescas, M., ... & Escudero, E. M. (2021). Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 21(6), 783-792. REIPI-SEIMC COVID-19 group and COVID@HULP groups (2021). Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*, 21:783-792.
- Íñiguez, M., Pérez-Matute, P., Villoslada-Blanco, P., Recio-Fernandez, E., Ezquerro-Perez, D., Alba, J., ... & Oteo, J. A. (2021). ACE gene variants rise the risk of severe COVID-19 in patients with hypertension, dyslipidemia or diabetes. A pilot study. *medRxiv*. Íñiguez, M. *et al.*, (2021). ACE gene variants rise the risk of severe COVID-19 in patients with hypertension, dyslipidemia or diabetes. A pilot study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12:688071. doi: 10.3389/fendo.2021.688071. eCollection 2021.
- Ochoa-Callejero, L., García-Sanmartín, J., Villoslada-Blanco, P., Íñiguez, M., Pérez-Matute, P., Pujadas, E., ... & Martínez, A. (2021). Circulating levels of calcitonin gene-related peptide are lower in COVID-19 patients. *Journal of the Endocrine Society*, 5(3), bvaa199. Ochoa-Callejero, L. *et al.*, (2021a). Circulating levels of calcitonin gene-related peptide are lower in COVID-19 patients. *J Endocr Soc* 4, 5(3):bvaa199.
- Ochoa-Callejero, L., García-Sanmartín, J., Villoslada-Blanco, P., Íñiguez, M., Pérez-Matute, P., Pujadas, E., ... & Martínez, A. (2021). Circulating levels of calcitonin gene-related peptide are lower in COVID-19 patients. *Journal of the Endocrine Society*, 5(3), bvaa199. Ochoa-Callejero, L. *et al.*, (2021b). Response to Letter to the Editor from Anis Abobaker. Circulating levels of calcitonin gene-related peptide are lower in COVID-19 patients. *J Endocr Soc* 17, 5(10):bvab053.
- OSCAR (2021). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04376684>

- Oteo, J. A., Marco, P., de León, L. P., Roncero, A., Lobera, T., & Lisa, V. (2020). A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with moderate disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. *medRxiv*. Oteo, J.A. *et al.*, (2020a). A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with moderate disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>
- Oteo, J.A. *et al.*, (2020b). Characteristics and prevalence of pneumococcal pneumonia infection in COVID-19 patients. ESCMID Conference on Coronavirus Disease (ECCVID). On line, 23-25 september 2020. Disponible en: <https://www.eccvid.org/video-liste.php?p=29&c=&t=&f=&a=&vt=&coday=&cotype=&coref=&coroom=&tri=&noCarousel=&nc=>
- Rodríguez-Baño, J., Pachón, J., Carratalà, J., Ryan, P., Jarrín, I., Yllescas, M., ... & Ruiz, J. P. (2021). Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 244-252. SAM-COVID Study Group (2021). Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect*, 27:244-52.
- Ruiz-Arrondo, I., Portillo, A., Palomar, A. M., Santibáñez, S., Santibáñez, P., Cervera, C., & Oteo, J. A. (2021). Detection of SARS-CoV-2 in pets living with COVID-19 owners diagnosed during the COVID-19 lockdown in Spain: A case of an asymptomatic cat with SARS-CoV-2 in Europe. *Transboundary and emerging diseases*, 68(2), 973-976. Ruiz-Arrondo, I. *et al.*, (2020). Detection of SARS-CoV-2 in pets living with COVID-19 owners diagnosed during the COVID-19 lockdown in Spain: A case of an asymptomatic cat with SARS-CoV-2 in Europe. *Transbound Emerg Dis*, 68:973-6.