

I

CONFERENCIA INAUGURAL

COVID-19, LA PRIMERA GRAN PANDEMIA DEL SIGLO XXI*

COVID-19, THE FIRST GREAT PANDEMIC OF THE 21ST CENTURY

*César Nombela Cano*²

Emerge un virus nuevo y deja a la humanidad a la intemperie. A lo largo de la historia, el ser humano hubo de enfrentarse a numerosas pandemias, muchas de las cuales arrasaron poblaciones enteras. Algunos han trazado escenarios distópicos en los que un nuevo agente infeccioso, surgido precisamente en China, provoca un *thriller* espeluznante. Pero, la pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 ha irrumpido inexorable y real hace poco más de un año, en momentos en que la globalización puede hacer que una pandemia lo sea en toda su literalidad, impactando en todo el globo.

A pesar de que la humanidad nunca estuvo tan preparada para hacer frente a una amenaza de este tipo, nuestras seguridades se tornan de repente en incertidumbres. Impresiona también que con tan exhaustivo conocimiento nos llegue a faltar lo más elemental, como algunos recursos sencillos para atender a los enfermos, o la posibilidad de prever cuándo y por dónde será la salida. Las medidas para prevenir siguen teniendo mucho de medievales: protección respiratoria, distancia de seguridad, aislamiento de infectados, cuarentenas, confinamientos.

Desde el principio estamos preguntando a la ciencia: ¿es posible que un minúsculo organismo de un cuarto de micra emerja y cambie el mundo? La ciencia avanza todos los días hacia la respuesta desde el «cómo». Mutan con-

* Conferencia pronunciada el 27 de enero de 2021.

¹ Catedrático emérito de Microbiología. UCM. Asesor científico para Biomedicina. IMF Business School. cnombela@ucm.es

tinuamente los virus que tienen ARN como material genético. Se generan millones de variantes que a veces encuentran el camino al hospedador humano, desprovisto de inmunidad frente al nuevo agente. Muchas de las condiciones de vida que el propio ser humano ha establecido pueden seleccionar esas estirpes víricas modificadas. Son las leyes de la naturaleza, de la que el ser humano también forma parte.

FINALES DE 2019 EN WUHAN (CHINA): ¡UN SALTO ZONÓTICO QUE IMPACTA EN LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD!

Fue a finales de 2019, en circunstancias aún no establecidas, cuando en el entorno de la ciudad china de Wuhan se registraron los primeros casos de una enfermedad respiratoria, altamente transmisible entre humanos. No era la primera enfermedad infecciosa capaz de dar lugar a epidemias que se producía en tiempos recientes. El riesgo de emergencia de virus nuevos desconocidos es bien conocido para la Ciencia. De hecho, el llamado «Global Virome Project» se planteó en 2018 para explorar de forma sistemática la diversidad de virus existentes y su potencial para emerger en forma de zoonosis², a veces pandémicas. Se estima que hay más de millón y medio de virus aún por conocer, de los que medio millón pueden afectar al hombre.

El caso es que a 20 de enero de 2020 se documentaban ya 1000 casos de la nueva enfermedad infecciosa, con 41 fallecimientos, todo ello en cifras oficiales. Muy bajas cifras comparadas con la que la pandemia había causado en el momento de impartirse esta conferencia. Los datos mundiales a 24 de enero de 2021, eran de 98.838.834 casos confirmados y 2.122.587 fallecimientos. En aquellos momentos del inicio de 2020 surgía entre otras una pregunta que aún no ha sido respondida. Cuál es el origen del virus SARS-CoV-2, cómo se pudo producir al salto zoonótico al ser humano desde el murciélago, un animal que constituye un verdadero reservorio de coronavirus, potencialmente capaces de saltar al hombre.

La pregunta es muy relevante, entre otras cosas para calibrar potenciales peligros de que el salto vuelva a producirse. Sin embargo, es una pregunta que en estos momentos permanece sin contestar, a pesar de que conocemos bien cómo el primer coronavirus SARS emergió en 2002 y pasó al hombre a través de la civeta. Y de que sabemos que ese salto zoonótico se produjo de nuevo en 2012, en Oriente Medio, con la emergencia del virus MERS.

² Zoonosis, enfermedad infecciosa que se transmite del animal al ser humano y viceversa.

En cualquier caso, pronto estuvo claro que el año 2020 ya sería el año de la pandemia del coronavirus emergente en 2019 en China, al que enseguida se denominó con el nombre SARS-CoV-2, puesto que el primer SARS fue el de 2002, nombrando a la enfermedad como COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, en lengua inglesa). Las imágenes de un virus de cuya partícula emergen unas proyecciones, en forma de espículas, que le dan aspecto de corona han pasado a formar parte de nuestras vidas, lo mismo que lo han hecho los controles de temperatura, medida en la frente de quienes se desplazan, o los rostros de toda persona cubiertos con mascarillas.

LAS PANDEMIAS HAN CAUSADO MÁS MUERTES QUE LAS GUERRAS A LO LARGO DE LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD

Es pertinente recordar que el ser humano se ha visto expuesto a las más diversas epidemias y pandemias a lo largo de la historia. La movilidad de las personas ha sido el sustrato común que ha fomentado estos fenómenos. Sin necesidad de remontarnos a la edad antigua, podemos señalar el protagonismo de la peste bubónica, desde la edad media temprana hasta comienzos del siglo XVIII. Las epidemias impactaron igualmente desde el siglo XV; con la expansión europea en el nuevo mundo se pudieron propagar la viruela, la gripe, el tifus, el sarampión. Por el contrario, parece que también de esa forma llegó la sífilis a Europa.

A lo largo del siglo XIX el cólera cobraría un protagonismo especial. Pero fue ya en ese siglo, cuando el trabajo de dos grandes microbiólogos, el francés Louis Pasteur y el alemán Robert Koch, pondría de manifiesto que los microbios pueden ser patógenos, y abriría las puertas al estudio científico de estos fenómenos. Ello no quiere decir sin embargo que las soluciones pasaron a ser inmediatas, las epidemias y pandemias continuaron ocurriendo. La gripe de 1918, mal llamada gripe española, causaría 50 millones de muertos, en un contexto de guerra mundial y globalización del comercio. Y las sucesivas pandemias de gripe del siglo XX hasta el XXI, en concreto la gripe asiática (1957), la gripe Hong Kong (1968), hasta la gripe H1N1 (2009) seguirían extendiendo el problema hasta el presente siglo.

Con ello, la humanidad ha desarrollado toda una cultura de interpretación de los fenómenos epidémicos, así como también ha necesitado utilizar medidas preventivas y correctoras acordes con lo que el conocimiento científico propiciaba. Lazaretos, cuarentenas, aislamientos, son términos muy propios de situaciones epidémicas. Incluso llegamos, como acaba de ocurrir con la

actual pandemia, a que la RAE revise el significado de la palabra «confinamiento», que hasta ahora significaba desterrar a alguien fuera de su lugar de residencia, y que desde 2020 puede también significar aislamiento temporal y generalmente impuesto de una población, una persona o un grupo por razones de salud o seguridad.

11 DE MARZO DE 2020 (¡CON RETRASO!), LA OMS DECLARA LA PANDEMIA COVID-19. ¡UNA PANDEMIA DEL SIGLO XXI!

Sea como sea, no se puede afirmar que la pandemia COVID-19 haya sido un acontecimiento inesperado. Desde 2015 la OMS publica y actualiza una lista de patógenos potencialmente epidémicos que pueden causar pandemias. Basta con consultar la página web www.who.int para percatarse de esa situación. En esa lista, de unos veinte agentes infecciosos, predominan virus que tienen ARN como material genético, y entre ellos ocupan un lugar destacado los coronavirus. A pesar de todo, las medidas tomadas en los momentos iniciales fueron insuficientes para atajar la extensión de la pandemia fuera de China. Ni las autoridades de ese país aplicaron medidas de control de movilidad suficientemente enérgicas, ni organismos de cooperación como la propia OMS actuaron con la celeridad y la energía suficientes.

Lo que no podemos olvidar es que el peligro de epidemias, y el riesgo de que si estas emergen lleguen a pandemias, siguen estando muy presentes y que lo que ha ocurrido con la COVID19 puede ser un ejemplo. En efecto, pueden surgir ***Infecciones epidémicas emergentes*** cuando un agente nuevo, que afecta al ser humano, surge y se transmite con facilidad, causando una infección con características desconocidas hasta el momento, como ha sido el caso de la pandemia que comentamos. Pero también pueden darse ***Infecciones epidémicas reemergentes***, porque se reactive una epidemia que emergió en el pasado y que vuelve a reeditarse. Igualmente, pueden suceder ***Infecciones emergentes de manera accidental*** porque un patógeno recupera la virulencia que tuvo o por accidente. Y, finalmente, pueden producirse ***ataques biológicos deliberados***, por bioterrorismo o por escape de agentes que han sido producidos con la posibilidad de emplearlos con propósitos bélicos. En la antigua URSS, en 1979, se produjo una explosión que liberó grandes cantidades de la bacteria productora de carbunco, causando víctimas mortales.

**UNA INFECCIÓN QUE SE EXPANDE CON RAPIDEZ.
GRAN IMPACTO DE LOS PRIMEROS CASOS Y FALLECIMIENTOS.
GRAN AFECTACIÓN DE SANITARIOS**

Las características de la infección producida por el coronavirus SARS-CoV-2 pudieron ser establecidas desde el momento en la epidemia devenida pandemia se fue expandiendo y causando un número de casos tan abultado como el que hemos ido conociendo.

El curso clínico en el 80% de los afectados por el virus resulta ser asintomático o da lugar a un cuadro leve que remite en dos semanas. Sin embargo, el 20% de los que se infectan desarrollan neumonía que puede llegar a ser grave o muy grave. Con síntomas como fiebre, tos seca, dificultad respiratoria, fatiga, afectación pulmonar, mialgia, rinorrea, diarrea y vómito a veces. No es infrecuente la pérdida de olfato y gusto. La mortalidad, globalmente baja (2% o menos) resulta ser elevada en diabéticos, cardiopatas y otros que tienen factores de riesgo similares, con lo que la mortalidad puede superar incluso el 10%.

Cabe afirmar que las características tan especiales de este virus le han hecho muy adecuado para una transmisión y propagación muy activa. El hecho de que los infectados puedan contagiar incluso antes de mostrar algún síntoma, incluso el hecho de que muchos no lleguen a mostrar dichos síntomas pero sean infecciosos, le confieren una capacidad pandémica muy notable.

**¡A 10 DE ENERO DE 2020 SE CONOCIÓ LA SECUENCIA EN BASES
DEL GENOMA DEL CORONAVIRUS!**

Los estudios científicos del agente infeccioso han ido proporcionando datos con notable rapidez, lo que ha sido fundamental para la atención sanitaria de este problema, que en otras circunstancias podría haber causado mucho mayores estragos sanitarios. Efectivamente, muy pronto se pudo secuenciar el genoma del virus, un ARN que consta de casi 30.000 bases que constituyen los eslabones de su cadena.

Dicho ARN constituye el mensajero para la síntesis de catorce proteínas víricas, que son producidas en la célula humana infectada y que la convierten en una factoría de miles de nuevos virus. Esta información tan notable, el conocer pronto la totalidad del genoma, ha hecho posible diagnosticar la presencia del virus en el organismo y establecer con claridad sus pautas de transmisión.

La llamada PCR (reacción en cadena de la polimerasa) permite detectar la presencia del ARN del virus en un par de horas en un laboratorio adecuadamente equipado. La prueba de laboratorio de PCR es suficientemente específica y sensible, como para haberse convertido en el patrón fundamental de diagnóstico. Un resultado positivo, en análisis de material de las vías respiratorias de cualquiera, se ha convertido en prueba de que se es portador del virus y por tanto de que la persona puede ser infecciosa. La palabra PCR ha pasado como tantas otras a ser parte del lenguaje normal de todo el mundo debido a la pandemia. Además, ha dado paso a otras pruebas que sirven para rastrear la presencia del virus infeccioso de diversas formas, como las pruebas de antígenos o de anticuerpos.

TRANSMISIÓN Y CONTAGIO

Con la detección del virus en las personas infectadas no sólo se ha podido establecer el diagnóstico clínico, sino que también se han podido establecer las pautas de transmisión y contagio.

Los portadores del virus, con infección sintomática o asintomática diseminan el virus fundamentalmente a través de sus secreciones respiratorias. La emisión de gotículas de saliva, de muy diferentes tamaños se ha revelado como la causa principal de los contagios. Las gotículas exhaladas pueden ser de un tamaño que va desde 100 micras, en cuyo caso se depositan rápidamente, hasta fracciones de micra, o sea partículas de las llamadas aerosoles que pueden permanecer en suspensión en el aire largo tiempo.

Estas consideraciones son la base de la prevención de contagios que se ha podido establecer y que fundamenta todas las recomendaciones –muchas veces exigencias– para cortar la transmisión del virus. La utilización de mascarillas adecuadas impide el que con la respiración nos contaminemos, así como previene el que liberemos al aire la gotículas y aerosoles que pueden contagiar a otros. Todo un conjunto de materiales de protección respiratoria ha llegado a estar al alcance de todos para prevenir la transmisión respiratoria. En todo caso, no todos emiten las mismas secreciones respiratorias, hay una notable diversidad en tamaño y cantidad, por ello no todos son igualmente contagiosos.

Las autoridades sanitarias han desarrollado un amplio conjunto de normas y recomendaciones, que han llegado a estar muy claras para evitar que cada cual sea contagioso si está infectado y evitar que se contagien los que no lo están. Hemos sido, sin embargo, testigos de cómo muchas de estas normas y recomendaciones no estuvieron muy claras al principio de tal suer-

te que el debate sobre estas cuestiones ha formado también parte de nuestras vidas.

El virus SARS-CoV-2 también se puede transmitir por fómites, es decir objetos inanimados o superficies en los que el virus se haya depositado, por ejemplo, a partir de esas gotículas de secreción respiratoria que hemos comentado. Por contacto con dichos fómites se puede arrastrar el virus con las manos, de manera que, al tocarse los ojos, la nariz, la boca, se podría dar entrada el virus en el organismo. De aquí deriva la recomendación de higiene frecuente de manos, así como desinfección frecuente con gel hidroalcohólico. En cualquier caso, se ha demostrado que esta vía de contagio contribuye mucho menos que la de las secreciones respiratorias.

Oportuno es mencionar que no se ha demostrado que exista transmisión alimentaria de la infección COVID. Lo que no excluye el que la infección, en muchos de los enfermos, tras contraerse por vía respiratoria se disemine por el organismo y alcance el tracto intestinal. De ahí el que los infectados eliminen el virus por las heces y el virus llegue a las aguas residuales. La detección del virus en aguas residuales de las ciudades se ha convertido por ello en un excelente indicador de la presencia del virus de la COVID en la comunidad. Hasta tal punto es así, que detectar niveles elevados del virus en estaciones de aguas residuales representa un criterio predictivo de que en dos semanas después se podrá constatar un aumento notable del número de casos en esa ciudad o distrito.

Podemos concluir que, en cuanto a la prevención de la transmisión comunitaria, la forma más eficaz de combatir la pandemia, siguen existiendo retos importantes que no será fácil de lograr. La cantidad de portadores del virus en su tracto respiratorio que resultan asintomáticos determina la necesidad perentoria de tests diagnósticos fiables y aplicables en gran escala. Tampoco sabemos hasta qué punto la carga vírica recibida en el contagio influye en el grado de padecimiento y en la intensidad de los síntomas. Incluso, más de la mitad de los infectados asintomáticos muestran alteraciones en las imágenes radiológicas en su tracto respiratorio. Se requieren por tanto medidas de salud pública para lograr esa prevención. Está claro que, en una pandemia de extensión tan global, los resultados a nivel nacional, regional o local están siendo muy variables.

Los criterios científicos se expresan como demostrados o probables, según proceda. De las medidas administrativas que tomaron deben dar cuenta los gobiernos; ningún indicador nos permite estar satisfechos de los resultados en España. Como afirma Irwin Sherman, lograr los beneficios de una salud pública basada en el conocimiento científico puede verse afectada por la más difícil de las intervenciones: cambiar la conducta humana.

TERAPIAS

Nunca ha estado la humanidad más preparada que ahora para hacer frente a una emergencia como la que vivimos. Sin embargo, desde la Ciencia sólo cabe pensar que las soluciones no son inmediatas y que además demandan nuevos esfuerzos. Un mes de existencia de los primeros casos, bastó para disponer, como hemos dicho, nada menos que del genoma del coronavirus, constituido por una cadena de RNA de casi 30.000 nucleótidos. Tras secuenciar más de 100.000 estirpes de este virus de todo el mundo, se constataban mutaciones puntuales al menos en el 40% de su genoma, lo que ha permitido establecer seis linajes.

Sin embargo, preguntas como cuál es el origen del virus en su forma infecciosa actual, tan transmisible entre humanos, cómo surgió a partir del murciélago y si hubo un hospedador animal intermedio para su llegada al hombre no han sido aún respondidas. Tampoco está claro si en este año de evolución del SARS-CoV-2 se tiende a establecer y consolidar alguna estirpe con menor virulencia, más adaptada al ser humano como hospedador. Ello no obstante, estamos ya constatando la aparición reciente de variantes genéticas que portan cambios en su genoma y se comportan como más contagiosas, algunas incluso más letales, lo que preocupa notablemente,

El manejo clínico de la enfermedad fue otro reto desde el primer momento. La grave afectación respiratoria de muchos enfermos no excluía la extensión del daño a otros órganos. Los casos más graves, con afectación vascular, respuesta inflamatoria contundente («tormenta de citoquinas» se la ha denominado), fallo multiorgánico y muerte representaron una preocupación para los clínicos. La necesidad de tratar a todo tipo de enfermos hubo de ser cubierta por un uso de fármacos, antivíricos o antimicrobianos, aprobados para otros tratamientos, además de terapias anticoagulantes, antiinflamatorias, etc. que pudieran paliar la falta de tratamientos demostrados y aprobados para COVID-19. Todo ello en tratamientos empíricos, compasivos y basados en la experiencia que el médico prescriptor iba generando.

La Ciencia más ortodoxa ha ido dando paso a actitudes posibilistas para paliar en lo posible las consecuencias de la infección. No obstante, multitud de ensayos clínicos reglados que se han ido planteando arrojan a finales de enero de 2021 algunos resultados en cuanto a medicamentos que se autorizan para tratar la infección o sus consecuencias más graves.

El balance, tras cientos de ensayos clínicos, se reduce a la autorización de: (i) el medicamento antivírico Remdesivir, que bloquea la multiplicación del virus en la célula humana infectada, cuyo empleo se autoriza para el trata-

miento de la COVID en sus etapas iniciales; (ii) el medicamento dexametasona, un glucocorticoide sintético aprobado para la indicación de combatir los efectos inflamatorios que se producen en los enfermos más graves de COVID que evolucionan a una situación inflamatoria generalizada; (iii) el medicamento llamado baricitinib, que fue aprobado hace años para combatir procesos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide; y (iv) el anticuerpo monoclonal humanizado LY-CoV555 capaz de bloquear el virus por reaccionar con una región fundamental de la proteína S, la que forma las espículas y facilita la entrada del virus en la célula humana.

VACUNACIÓN FRENTE A COVID, EL MAYOR LOGRO CIENTÍFICO CON REPERCUSIÓN SANITARIA

El desarrollo de vacunas, que pudieran eficazmente prevenir los contagios, se planteó desde el principio, aún faltando conocimiento sobre muchos detalles de la respuesta inmunitaria que determina SARS-CoV-2, tanto en forma de anticuerpos como de activación celular. Muy desde el principio se pudieron plantear ensayos en humanos de prototipos de vacunas. Las opciones de vacuna van desde las que se basan en ácidos nucleicos que codifican proteínas del virus, hasta estas mismas proteínas o diversas formas del virus atenuado o inactivado.

La palabra vacuna se convirtió pronto en el talismán con el que conjurar los peligros sanitarios, que alcanzan a todos los rincones del globo, así como salvar vidas y empleos. Para su descubrimiento y desarrollo, en medio de un esfuerzo sin precedentes, se han planteado procedimientos que superan los paradigmas más establecidos.

La clásica secuencia obligada para desarrollar vacunas comenzaba siempre con una detallada experimentación preclínica en animales. Un paso imprescindible para proseguir con pruebas en humanos; las fases I y II, que han de demostrar la seguridad del producto vacunal y la fase III, ensayos de campo con los que probar la eficacia vacunando a miles personas.

En el desarrollo de la vacuna contra la COVID-19, más bien de las vacunas porque hay muchas en este proceso, se han solapado con frecuencia la experimentación preclínica con las pruebas iniciales en humanos, y el diseño de la fase III con el desarrollo de etapas I y II. Ello ha sido posible tanto por la incorporación valiosa de experiencias previas, como son desarrollos anteriores frente a coronavirus muy parecidos, como por un análisis ético y

científico de muchas propuestas, que permitió autorizar de ensayos de manera razonable.

Gracias a todo este esfuerzo, en el momento de impartir esta conferencia, se documentan más de 90 tipos de vacunas en investigación preclínica activa y unas 40 ya en experimentación clínica en humanos en diferentes fases. Iniciativas internacionales como CEPI (Coalition for Epidemics Preparedness Innovation) o COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access) avanzan esfuerzos para asegurar un acceso de todos a las vacunas que se desarrollen.

Una pregunta fundamental era si cabe pensar que para este virus se puede lograr pronto un producto antigénico vacunal que dé lugar a una respuesta inmunitaria robusta, eficaz y duradera en los vacunados. Numerosas observaciones mueven a la esperanza, como el que muchos pacientes desarrollan una respuesta inmunitaria con un buen nivel de anticuerpos, lo que se trata de aprovechar empleando plasma de convalecientes para tratamientos. Las pruebas en fases iniciales de las vacunas en estudio indican igualmente una buena respuesta de anticuerpos, una estimulación de inmunidad celular por linfocitos T así como una presencia memoria inmunitaria por linfocitos B. Altamente sugerente resulta el que se haya observado una cierta protección frente a SARS-CoV-2 por reacción cruzada con anticuerpos inducidos por los coronavirus catarrales, de los que conviven con nosotros habitualmente.

No obstante, habrá que despejar cuestiones como la duración de la respuesta inmunitaria, los niveles de anticuerpos necesarios para proteger frente al virus. La duración de esta respuesta en algunos casos parece limitarse a tres meses. Permanece como una incógnita aún lo que pueda significar los casos observados de reinfección, y cómo de frecuente puede ser el fenómeno. Igualmente, la emergencia de algunas variantes del virus obliga a una vigilancia epidemiológica, para detectar si alguna de estas cepas variantes del virus de la COVID es capaz de escapar a la inmunidad que las vacunas confieren.

Pendientes de despejar estas interrogantes, la investigación ha proseguido utilizando un buen número de plataformas de posibles vacunas. Algunas de estas cubren opciones de vacunación ya muy establecidas como:

(i) vacunas integradas por el coronavirus SARS-CoV-2 inactivado, como sucede con las vacunas en uso frente hepatitis A, gripe, polio o rabia o vacunas con este mismo virus vivo atenuado, la opción que utilizan las vacunas frente a sarampión, parotiditis, rubeola, viruela, fiebre amarilla;

(ii) vacunas a base de antígenos de SARS-CoV-2, siempre como mínimo preparaciones de la proteína S (la que constituye las protuberancias de la partícula del virus) que le dan aspecto de corona. Responderían al modelo de vacuna empleada ya para Hepatitis B, virus papiloma humano, neumococo, meningococo, *Haemophilus b*.

(iii) vacunas en el que el antígeno (proteína S) se administra vectorizado en otro virus, como algún tipo de adenovirus catarral, replicativo o no replicativo, que sirve para introducir dicho antígeno en el organismo a vacunar. Es una estrategia muy interesante utilizada en experimentación, pero aún no hay vacunas sectorizadas que estén en uso.

(iv) vacunas integradas por ácido nucleico vírico, ya sea RNA o su DNA complementario, que introducido en el organismo pueda codificar el antígeno vírico (proteína S) y desencadenar una respuesta inmunitaria. Como en la anterior, se trata de una plataforma vacunal muy interesante pero que aún no está en uso en ninguna de las vacunas utilizadas en la práctica.

De lo comentado se puede afirmar que hay mucho de novedoso en las primeras vacunas frente a la COVID. Gracias a un conjunto de nuevas posibilidades, de nuevas plataformas que se han puesto a punto, disponemos ya de vacunas frente a esta infección, todo ello apenas un año después de descubrirse el agente etiológico. Novedosa es la estrategia de inmunizar, provocando el que sea nuestro propio organismo el que produzca el antígeno del SARS-CoV-2, la proteína S de la espícula, para activar la correspondiente reacción inmunitaria. Una reacción lógicamente basada en la síntesis de anticuerpos frente a dicha proteína, así como en la activación del repertorio de células linfocitarias adecuadas para inmunizar.

En concreto, lo novedoso es que introduciendo en nuestro organismo ARN mensajero del virus (convenientemente modificado) se logre inducir en nuestras células la biosíntesis de la citada proteína S. O que esa información se pueda también vectorizar mediante un ADN complementario al del SARS-CoV-2 incorporado al genoma de un adenovirus modificado. Las primeras vacunas, las que ya tenemos en uso frente a la COVID, han servido también para dar validez con carácter general a las vacunas a base de ARN mensajero o a las vacunas vectorizadas mediante adenovirus. Y todo ello, gracias a procesos de desarrollo acelerado, que pusieron a prueba paradigmas del desarrollo farmacéutico bien establecidos, por solapar etapas de desarrollo preclínico y clínico para avanzar con rapidez.

MUCHAS MÁS VACUNAS DE CAMINO

Una pregunta fundamental es si hacen falta más vacunas o bastaría con asegurar la producción y suministro en gran escala de las que ya tenemos en uso. En mi opinión, la respuesta es sí, hacen falta, porque a pesar de la eficacia de las existentes, demostrada día a día, queda aún mucho margen de mejora. Y muchos flancos que cubrir. Basta examinar el panorama de nuevas vacunas que tenemos en perspectiva y que recoge la página principal de la OMS. Son más de 50 los proyectos en fase clínica en humanos y más de otros 150 los que están ya planteados y en desarrollo preclínico. Con tal exuberancia de iniciativas vacunales tampoco es lógico pensar que una elevada proporción de ellas culminen en el vial listo para la administración, pero no cabe duda de que algunos pueden aportar mejoras y soluciones para los problemas que identificamos como pendientes de resolver.

El primer problema se relaciona con la evolución del virus y su capacidad para generar variantes genéticas que pudieran ser resistentes, total o parcialmente, a la inmunidad generada por vacunación. Coronavirus, como el SARS-CoV-2, no son de los que más varían por mutación, de hecho, aún siendo virus ARN incorporan un mecanismo de corrección de errores que surgen siempre en la replicación de su material genético. No obstante, van surgiendo variantes con cambios genéticos, siendo inevitable que algunas de ellas puedan ser seleccionadas en cualquier organismo hospedador que albergue el virus, especialmente si esto ocurre por un periodo de tiempo prolongado.

Algunas de estas variantes, identificadas por su procedencia geográfica (Brasil, Sudáfrica, California) parecen mostrar una tendencia a reducir su sensibilidad a los anticuerpos generados por inmunización vacunal. Son resultados pendientes de confirmación en cuanto a sus alcances prácticos, pero que alertan de que las vacunas actuales pudieran inutilizarse para hacer frente a algunas de las variantes que puedan surgir. Afortunadamente, los productores de estas vacunas ya señalan que no costará mucho generar nuevas vacunas, de ácido nucleico o vectorizadas por virus, para contrarrestar mutaciones de la proteína S, especialmente en regiones clave de la proteína como es su dominio por el que se fija al receptor celular ACE2.

Pero, el potencial de las vacunas en estudio aporta otras muchas opciones. La primera es el empleo de otros virus vectores de genes de SARS-CoV-2 que no tiene por qué restringirse a los adenovirus en uso. Entre otros, hay ejemplos

en los que el vector puede ser el virus *vaccinia*³ (que tan útil fue para inmunizar contra la erradicada viruela), el del sarampión, el de la gripe o el de la fiebre amarilla. Todo ello puede contribuir a mejorar la situación existente.

Otro aspecto de posible mejora se relaciona con las limitaciones que puede suponer la apuesta de las vacunas actuales por un solo componente antigénico del virus, la proteína S. Esta opción ha resultado muy conveniente, es la base del rápido desarrollo de vacunas frente a la COVID. Pero, también sería adecuado disponer de vacunas que cubran una respuesta frente a más componentes antigénicos del SARS-CoV-2, algunos de los cuales son bien conocidos. Varias vacunas a base de virus completo, inactivado por un tratamiento químico apropiado, y formuladas adecuadamente con los coadyuvantes que procedan podrían ofrecer alguna ventaja. Y en cuanto al empleo de virus completo también hay ejemplos en desarrollo que son del máximo interés, como el de generar formas atenuadas⁴ del virus que pudiendo infectar no resulten patógenas. Vacunas de este tipo se plantean para inmunizar por administración del virus vivo atenuado por vía intranasal, la vía por la que el virus infecta de manera natural. Esta opción ofrecería una posibilidad seguramente más eficaz, al provocar la generación de IgA, la inmunoglobulina característica de las mucosas. Las ventajas de utilizar esa vía de administración también son obvias.

Un elevado número de los proyectos en marcha se basan en el ADN complementario del ARN vírico, para introducir en el organismo la información genética que genere la proteína S, u otro componente de la partícula vírica del SARS-CoV-2. Sería otra vacuna de ácido nucleico, pero, a diferencia del ARN mensajero, el ADN bicatenario resulta mucho más estable y probablemente mucho más fácil de manejar. Son varias docenas de proyectos de vacuna de ADN en marcha, alguno de los cuales sin duda se materializará. No falta incluso un estudio, ya en fase clínica, que se basa en administrar este ADN complementario a través de una bacteria simbiótica, que lo llevaría al intestino para activar la vacunación.

COMENTARIOS FINALES

Hace mucho tiempo que convivimos con coronavirus muy poco patógenos, que nos producen catarros estacionales de escasa relevancia. Son virus

³ Trabaja en esta estrategia el grupo del Dr. Mariano Esteban, del Centro Nacional de Biotecnología (CSIC) en Madrid.

⁴ Es la opción en la que trabaja el grupo del Dr. Luis Enjuanes, del Centro Nacional de Biotecnología (CSIC) en Madrid.

cuyo diseño genético está muy próximo al del SARS-CoV-2; lo que indica que la patogenicidad y capacidad de contagio –algo muy notorio en este virus– son caracteres muy sutiles, que pueden depender de algún pequeño detalle en la secuencia génica. Pero, todo ello es resultado de procesos de cambio que generan patógenos tal como los conocemos hoy. No es descartable que los coronavirus catarrales que nos afectan sin mayores consecuencias sean resultado de la evolución de otros que en su día pudieron propagarse con intensidad y causar graves problemas.

Aflora y nos acompañará mucho tiempo el análisis de la gestión de los recursos para atender a la pandemia, al igual que hemos de seguir exigiendo que las medidas que se tomen estén inspiradas por las mejores posibilidades de remediar el desastre y volver cuanto antes a la normalidad. Quienes han decidido, y deciden continuamente, qué hacer serán responsables de sus actuaciones. Son muchas las tareas sanitarias, sociales y toda índole de las que se derivan consecuencias. Hemos presenciado la situación desgarradora que arrastra a la muerte en soledad a muchos seres humanos, para convertir después todo en una simple estadística. No faltan entre nosotros quienes pretenden que la letalidad elevada sobre todo en las edades avanzadas representa un lenitivo, como si el derecho a la vida estuviera en función de la edad temporal.

En cualquier caso, las listas de patógenos potencialmente pandémicos, que formula y actualiza la OMS, incluyen desde hace tiempo a los coronavirus. Junto con otros muchos virus RNA altamente peligrosos, entre ellos los de la gripe o los productores de fiebres hemorrágicas de Ébola, Crimea-Congo y Lassa. No se puede decir por tanto que la emergencia de la COVID-19 en China, la peor pandemia en 102 años haya sido un acontecimiento inesperado. Pero la gestión sanitaria –tanto internacional como nacional– de esta infección no ha podido evitar que a principios de 2021 se alcance el millón y medio de fallecimientos en todo el mundo.

Las medidas para contener la extensión desde China se tomaron demasiado tarde y mal, los vuelos exteriores desde este país continuaron operativos, cuando muchos de los interiores ya se habían anulado. Aun seguimos pendientes de que un panel de expertos de la OMS lleve a cabo la tarea para la que se les ha nombrado hace tiempo, rastrear con precisión cómo pudo comenzar todo en el gigante asiático y por qué se extendió causando la pandemia.

La Unión Europea, que también mantiene en Estocolmo su propio Centro para la Prevención de Enfermedades Transmisibles (con su lista de patógenos emergentes) lamentaba a finales del pasado año que las cinco mayores economías del continente totalizaran doscientas mil muertes. Demasiado tarde, aunque se trate de aprender la lección e implementar nuevas iniciativas de preven-

ción. Ahora se apela a una mayor coordinación y cooperación en futuras epidemias, cuando queda claro que la gestión de la actual ha sido diferente en cada Estado, sin que tan siquiera se haya compartido la experiencia de cada cual para beneficio de todos. Está claro que muchas cuestiones de Salud Pública no se benefician mucho de una gestión condicionada desde los intereses de cada país u opción política.

En España, con una cifra de fallecimientos por habitantes de las peores del mundo, tampoco cabe la complacencia. Está claro que un virus como el SARS-CoV-2, tan altamente contagioso y muy mortífero para algunos segmentos de la población, ha venido a mostrar a la humanidad que se requiere más acierto en la gestión de una pandemia.

Algunos expertos aventuran que la COVID-19 devendrá una enfermedad estacional más controlable. Pero la evolución del SARS-CoV-2 puede estar abierta a otras muchas posibilidades. Entre otras cosas porque vamos a un empleo masivo de las vacunas frente a la COVID-19, una situación inédita, la que supone el que la vacunación frente a una enfermedad infecciosa se plantee con carácter universal, para gentes de todas las edades y en todo el mundo. Cómo vaya a afectar todo esto a la evolución del virus está por ver, especialmente, si con la creciente inmunidad en una fracción notable de la población global, se produce una selección de nuevas estirpes del virus de las que no sabemos cómo se comportarían en cuanto a transmisión y grado de virulencia.

Los virus son entes biológicos elementales, ni siquiera son células sino que se reproducen invadiendo células, ya sean vegetales, animales o microbianas, para proliferar muchas veces de forma masiva. Al destruir a las células que los hospedan, afectan a muchos organismos incluido el hombre. Se estima que hay más de millón y medio de virus por conocer, la mitad pueden afectar al hombre; la ciencia tiene aún un vasto territorio por explorar en este capítulo de la vida microbiana.

Nos impacta el que las medidas más inmediatas para evitar el contagio del coronavirus sigan siendo de corte medieval: protección respiratoria, distancia de seguridad, detección de infectados, aislamiento, cuarentena. Todo ello a pesar de que el despliegue de recursos para estas investigaciones en el mundo ha sido espectacular. Pero, los progresos se nos siguen mostrando muy reduccionistas. Podemos aislar y controlar fenómenos concretos profundizando mucho en su naturaleza, pero dominar la complejidad de sus interacciones requiere más esfuerzos y más tiempo. Un tiempo que pasa delante de nosotros, incapaces de evitar tanta muerte y tanto dolor.

Mucho de los que aquí exponemos lo ilustra. Desde hace un año se conoce la secuencia genética del virus SARS-CoV-2, el agente etiológico de la pande-

mia, pero está por esclarecer cómo pudo generarse desde el reservorio de coronavirus que es el murciélago y hacerse tan infeccioso y transmisible entre humanos. No está claro si hubo un hospedador intermedio entre el murciélago y el hombre. Con pruebas de laboratorio muy precisas podemos detectar el rastro del virus en el organismo humano, pero las preguntas sobre la evolución del virus y la aparición de variantes genéticas (¿más contagiosas, más patógenas?) desbordan nuestras posibilidades de predicción.

También ha sido posible demostrar que la respuesta inmunitaria del organismo humano, frente al virus, se puede provocar por vacunación. Pero, las vacunas contra la COVID, extraordinariamente innovadoras, se han tenido que aprobar por procedimientos de urgencia, previstos en normas que aceptan el que parte de la información queda pendiente. Se necesita más tiempo para conocer la duración de la inmunidad vacunal, y además se requiere un esfuerzo ingente para lograr un nivel de inmunidad colectiva vacunando a un porcentaje suficiente de la población.

La complejidad de las leyes que rigen en el universo biológico impide que todas las circunstancias que rodean a una pandemia como la que vivimos puedan predecirse en estos momentos. Pero, hemos de seguir aspirando a que el conocimiento científico, el que se puede lograr a estas alturas de la historia, permita diseñar intervenciones, médicas y de salud pública, que atajen los efectos de una pandemia tan global como la COVID. El virus SARS-CoV-2, el productor de la COVID reúne dos características fundamentales para ser un candidato a la erradicación. Por un lado el reservorio del virus es el ser humano, su presencia en animales, detectada según algunas informaciones, no es seguro que suponga una vía de contagio. Por otro, en un tiempo récord se han podido producir vacunas que protegen de la infección, aunque en este aspecto queda mucho por mejorar. Las agencias regulatorias de medicamentos en el mundo occidental han aprobado ya tres vacunas que se están empleando. La experiencia sobre los resultados que pueden aportar, tanto en prevenir el contagio de los vacunados, como en evitar que contagien, se ve enriquecida día a día. Seguirá habiendo novedades, quizá las más relevantes están por llegar. La principal es que podamos atisbar el fin de la pandemia.

He dicho.