

La ciencia es la mejor herramienta para luchar contra las pandemias que vendrán

RAQUEL PÉREZ GÓMEZ

El comienzo de 2020 nos sorprendió con la noticia de la aparición en la lejana ciudad china de Wuhan, de un patógeno llamado SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, en inglés) que, como su nombre indica, provocaba un síndrome agudo respiratorio. Se le asignó el número dos por su parecido y cercanía con el SARS-CoV-1, un virus de la misma familia que apareció también en China allá por el año 2002. Occidente dormía tranquilo sin sospechar siquiera que el SARS-CoV-2 podía suponer una amenaza. Pocos meses después, la OMS declaraba la COVID-19 (la enfermedad provocada por este virus) como una epidemia a nivel mundial. Hacia mediados de año había alcanzado prácticamente todos los continentes. Un año después los fallecidos se cuentan por millones.

Este es un relato con el que ya estamos familiarizados, pero ¿por qué el SARS-CoV-2 ha conseguido llegar convertirse tan rápido en una amenaza global?, ¿qué es exactamente lo que ha hecho que este virus sea tan peligroso?

Causas de la alta peligrosidad del SARS-CoV-2

La COVID-19 es un caso claro de zoonosis; es decir, una enfermedad infecciosa producida por un patógeno animal que ha adquirido la capacidad de infectar al ser humano. Los procesos de transferencia de patógenos entre especies ocurren muy rápido en términos evolutivos, sin dar tiempo a que las defensas del nuevo hospedador se habitúen a protegerse de ellos. Al acceder a un organismo sin memoria inmunológica contra él, un virus puede hacer verdaderos estragos. Aun así, el SARS-CoV-2 no puede considerarse demasiado letal comparado con algunos de sus parientes, como el SARS-CoV-1 y el MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio). De hecho, una alta letalidad no es un carácter muy adaptativo para un

virus, ya que provoca la muerte rápida del hospedador y rompe la cadena de contagio. El SARS-CoV-2, en cambio, se ha dispersado con facilidad, probablemente

Uno de los motivos que ha propiciado la rápida expansión de este virus es que ha adquirido un sistema muy sofisticado para infectar células humanas

ayudado de su largo período de incubación. Esto significa que pasa bastante tiempo desde que una persona se contagia hasta que comienzan a aparecer los primeros síntomas, con lo cual el patógeno tiene tiempo de saltar a otros hospedadores antes de que haya evidencias de contagio. Se favorece así un efecto en cadena que hace complicado el rastreo de infectados. Asociado a este

problema está el hecho de que este coronavirus puede provocar una infección asintomática. Es decir, el hospedador puede no presentar síntoma alguno de contagio en todo el proceso. Sin embargo, sí es capaz de transmitir el virus. La cadena de transmisión del virus es descubierta cuando aparece un caso con síntomas, o bien no se descubre nunca.

Su propagación por vía aérea complica la situación, ya que un virus respiratorio tiene facilísimo acceder a nuevos hospedadores y puede moverse rápidamente por la población, a diferencia de uno que se transmita por sangre o vía venérea, por ejemplo. Hoy en día sabemos que permanecer unos minutos en contacto con aerosoles generados por una persona contagiada en un lugar sin ventilación es suficiente para resultar infectado.

Otro de los motivos fundamentales que ha propiciado la rápida expansión de este virus es que ha adquirido un sistema muy sofisticado para infectar células humanas. Su proteína de espícula (o *Spike*, en inglés), aquella que usa para acceder a las células de un hospedador, actúa como una ganzúa capaz de unirse con enorme afinidad a los receptores ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme*, en inglés) presentes en las células humanas.¹ Este receptor es especialmente abundante en las vías respiratorias y los pulmones; por ello es ahí donde su ataque es más potente, y por ello provoca el desarrollo de una afección respiratoria grave. Su afinidad con el receptor ACE2 humano es tan fuerte que provoca una rápida proliferación del virus y el subsecuente deterioro del tejido y la función respiratoria, acompañada de una fuerte respuesta inflamatoria capaz de agravar, aún más si

¹ Miguel Ángel Rodríguez-Gironés, Raquel Pérez Gómez, Luis Santamaría, «El virus SARS-CoV-2 imita una proteína humana y aumenta así su patogenicidad e infectividad», *Eldiario*, 22 de junio de 2020, disponible en: https://www.eldiario.es/cienciacritica/sars-cov-2-proteina-aumenta-patogenicidad-infectividad_132_6065889.html

cabe, los síntomas de la enfermedad. Probablemente, alguna mutación accidental de la proteína *Spike*, sumada a la permanente cercanía de poblaciones humanas con la especie de origen, supuso un factor crucial que propició que alguna variante del virus pudiera saltar a las personas.

Por último, otro de los factores fundamentales que han alimentado esta pandemia está relacionado con la alta disponibilidad de hospedadores para el virus que supone la sobrepoblación humana, con una alta concentración en los núcleos urbanos. A lo que se añade la enorme movilidad de las personas, que pueden cruzar de un continente a otro en apenas unas horas. Para cualquier virus nuestra civilización representa un objetivo suculento.

La lucha contra el SARS-CoV-2 está teniendo éxito

No podemos hablar estrictamente de éxito en la lucha contra un virus que ya ha dejado más de tres millones de fallecidos por todo el planeta. No existe en este momento ningún otro patógeno que provoque tantas muertes a nivel mundial. Sin embargo, hemos de ser conscientes de que la situación podría haber sido aún peor. Las medidas de profilaxis contra la enfermedad, sobre todo el uso de mascarilla y el distanciamiento social, son afortunadamente efectivas. Pero además, hay una serie de factores críticos que han contribuido a que podamos combatir eficientemente al patógeno.

El diagnóstico supuso un primer reto: desarrollar, comercializar e implementar sobre la marcha métodos fiables de detección del virus a gran escala. Hoy en día tenemos test de diagnóstico rápidos, eficientes y diversos (PCR, antígenos, anticuerpos...). Puede que en su momento esta fuera la tarea más sencilla de llevar a cabo, pero nos supuso un tiempo precioso ponerlo a punto.

Al tratarse de un virus relativamente desconocido, nos enfrentábamos a él sin un tratamiento efectivo. Tampoco estaban claros los protocolos médicos de actuación. Así que los países con sistemas sanitarios más fuertes soportaron mejor el embate de la enfermedad al poder trabajar más holgadamente con grandes cifras de enfermos críticos en los hospitales. Mientras que países y ciudades con sistemas sanitarios más precarios, o con gobiernos que se han desentendido de la pandemia, han tenido un enorme impacto sobre su población; lo que lamentablemente se ha traducido en miles de vidas perdidas.

Uno de los factores que ha tenido más relevancia en la lucha contra la COVID-19, ha sido la disponibilidad de mucha información previa respecto a la familia de los coronavirus. Dada la existencia de numerosos estudios precedentes sobre el SARS-CoV-1 y el MERS, y abundante investigación referente a los coronavirus en general, no se partió de cero en el análisis del SARS-CoV-2. Había ya grupos con una larga trayectoria en el estudio de esta clase de virus, como el que dirige

En un año hemos conseguido un buen puñado de vacunas muy efectivas. Probablemente sea un hito en el diseño de vacunas que ayudará contra otros patógenos

el Dr. Enjuanes, en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC, en Madrid. Este es un claro ejemplo de lo importante que es invertir en investigación básica, aquella que no parece tener una aplicación inmediata. En primer lugar porque, como ya hemos comprobado, el conocimiento generado puede volverse vital en un momento crítico como este. En segundo lugar, porque tener centros de investigación fuertes establecidos en nuestro territorio facilita que

los grupos de científicos se pongan a trabajar en asuntos sensibles de actualidad en tiempo record. También los estudios sobre el desarrollo de las vacunas de ARN mensajero llevaban más de veinte años en marcha. Ha hecho falta una emergencia mundial para darles el empujón final que necesitaban, y han resultado sorprendentemente efectivas. Probablemente esto sea un hito en el diseño de vacunas que ayudará a la lucha contra numerosos patógenos.

La ciencia y la tecnología han demostrado numerosas veces que son la mejor herramienta para enfrentarse a los retos que afronta la humanidad. Cientos de laboratorios de todo el mundo se pusieron a trabajar a todo vapor para determinar cómo se transmitía este nuevo virus, cómo bloquearlo, cómo realizar un diagnóstico fiable y temprano, cómo diseñar pruebas rápidas para dicho diagnóstico, cómo se desarrolla la enfermedad y cómo tratar a los pacientes para maximizar la supervivencia y minimizar el daño. En un tiempo record se determinó la secuencia de 30.000 nucleótidos del ARN del virus, que contiene información para producir unas pocas proteínas, necesarias para generar virus nuevos. Se ha dado con la clave de su infectividad, el hecho de que una de esas proteínas, conocida como *Spike*, se adapta como un guante al receptor ACE2 humano. Decenas de laboratorios de todo el mundo se han puesto manos a la obra para desarrollar una vacuna que prevenga el contagio y el desarrollo de una enfermedad grave utilizando precisamente esa proteína como objetivo. Todo esto a una velocidad de vértigo. En cuestión de un año hemos conseguido un buen puñado de vacunas distintas

que ya están funcionando y administrándose en multitud de países. Otras tantas están en vías de desarrollo y llegarán pronto. Vacunas que son muy seguras, efectivas y, gracias al esfuerzo conjunto de todos los organismos implicados, que vienen con todas las garantías.²

Estas vacunas, si bien no pueden prevenir completamente el contagio y la transmisión del virus, sí que previenen en un porcentaje altísimo el desenlace fatal de la enfermedad. Hay además, en este momento, tres vacunas que se están desarrollando en nuestro país. La más prometedora quizá sea la del equipo de Luis Enjuanes, que promete tener un efecto esterilizante; es decir, evitará el contagio y la transmisión de la enfermedad, además de la aparición de síntomas. Es la única manera definitiva de impedir el avance del virus. Esta vacuna promete estar lista para su uso a principios del año que viene.³ Hay que señalar, sin embargo, que pese a estar realizando un trabajo excelente, los equipos españoles que trabajan en el desarrollo de estas vacunas lo hacen en condiciones precarias, con unas plantillas reducidas y unos medios y una financiación muy limitados. Quizás con un mayor esfuerzo económico por parte de las instituciones podríamos haber conseguido tener lista nuestra vacuna antes de esa fecha.

Las mutaciones de los coronavirus

Hay virus de ADN y ARN, de cadena simple y cadena doble. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de cadena simple, y por tanto muy inestable genéticamente. Es decir, tiene una alta tendencia a mutar y, como veremos, un genoma inestable hace que un virus sea más peligroso. Por fortuna, los coronavirus tienen lo que se conoce como sistema de corrección de la copia (*proofreading* en inglés); esto significa que corrigen si encuentra algún error al generar las nuevas cadenas de ARN y reducen de forma importante la generación de mutaciones, sin llegar a evitarlas totalmente. En términos numéricos, esto se traduce en que de cada aproximadamente 10-20 copias del SARS-CoV-2 que se generan, en una de ellas hay un cambio de una letra de las 30.000 que componen su ARN. Este cambio ocurre

² Raquel Pérez Gómez, Miguel Ángel Rodríguez-Gironés, Joaquín Hortal y Fernando Valladares, «Las revolucionarias y seguras vacunas de ARN», *Eldiario*, 20 de diciembre de 2020, disponible en: https://www.eldiario.es/cienciacritica/revolucionarias-seguras-vacunas-arn_132_6516806.html

³ Mónica Lara del Vigo, *Luis Enjuanes*: «Vamos a por una vacuna intranasal y de una sola dosis muy potente», *Eldiario*, 23 de marzo de 2021, disponible en: https://www.eldiario.es/sociedad/luis-enjuanes-vacuna-intranasal-sola-dosis-potente_128_7336766.html

al azar y en general tiene un efecto deletéreo sobre el patógeno, con lo que mayoritariamente estas mutaciones se pierden. O bien es un cambio sinónimo y no tiene ningún efecto. Es extremadamente raro que el simple azar provoque la aparición de una mutación que mejore las funciones del virus. Así que las mutaciones no parecen un gran problema *a priori*; pero se convierten en un problema si pensamos que cada individuo infectado produce millones de copias del virus en un solo día, y que hay millones de infectados por todo el planeta. Los números muy bajos se compensan con números muy altos. Esta es la razón por la que están apareciendo variantes del virus, sobre todo en países donde la incidencia de la enfermedad es muy alta, porque a más copias del virus, mayor probabilidad hay de que surjan variantes peligrosas.⁴

Cuando aparece una variante del virus que no solo no muere, sino que tiene cierto éxito en su proliferación o dispersión, automáticamente se extenderá por la población como la pólvora. Es lo que ha ocurrido con la variante británica, una versión del virus que contiene la mutación N501Y, que parece ser capaz de reproducirse

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de cadena simple, muy inestable genéticamente. Es decir, tiene una alta tendencia a mutar

con mayor eficiencia que la variante previa y se dispersa con mayor facilidad. Por esta razón, está desplazando de la población a otras versiones del virus. Las mutaciones más relevantes en el virus parecen estar ocurriendo en la proteína *Spike* que, ya hemos mencionado, propicia el acceso del virus a las células como si se tratara de una llave. La versión

con la mutación N501Y se ajusta de forma mejorada a la cerradura (receptor ACE2), con lo cual el proceso entero de acceso a la célula y por tanto de reproducción del virus se ven mejorados. La consecuencia es que al proliferar más fácilmente también genera más carga viral en los contagiados, por tanto provoca infecciones más severas y con peor pronóstico, resultando finalmente más mortífera.

Cuando nuestro cuerpo entra en contacto con el virus, o con la vacuna, nuestro sistema inmune reacciona generando anticuerpos específicos contra él; o más bien contra distintas partes de él, conocidas como antígenos (cualquier fragmento del virus que resulte ajeno al organismo). Si las nuevas mutaciones modifican su-

⁴ Raquel Pérez Gómez, Miguel Ángel Rodríguez Gironés, Luis Santamaría y Fernando Valladares, «La importancia evolutiva de aplanar la curva de la Covid-19», *Eldiario*, 30 de enero de 2021, disponible en: https://www.eldiario.es/cienciacritica/importancia-evolutiva-aplanar-curva-covid-19_132_7177079.html

ficientemente el antígeno que nuestro cuerpo ya reconoce, el virus podría escapar parcialmente del efecto de nuestras defensas. A estas mutaciones se las conoce como mutaciones de escape (*escape mutations*, en inglés), que son muy ventajosas para el virus. A este cambio morfológico del virus producido por acumulación de mutaciones se le conoce como deriva antigénica (*antigenic drift*, en inglés). La mutación E484K, que ha aparecido de forma recurrente en las variantes brasileña, sudafricana y californiana, y una muy parecida en la variante india (E484Q), parecen capaces de evitar, al menos en parte, el ataque de los anticuerpos. Estas mutaciones preocupan a los especialistas porque podrían poner en peligro el programa de vacunación. Las vacunas siguen siendo eficaces, pero su efectividad se puede ver comprometida a medida que surjan variantes capaces de escapar a nuestras defensas. Las vacunas no pueden evitar este proceso. La única estrategia viable que puede impedir la aparición de mutaciones es reducir al máximo la reproducción del virus o, lo que es lo mismo, de personas infectadas.⁵ Esto se puede lograr combinando la administración masiva y rápida de vacunas con el mantenimiento de medidas profilácticas, al menos hasta que podamos tener el virus bajo control, y podamos rastrear con claridad las cadenas de infectados y las variantes que hay en circulación. Las nuevas variantes son el resultado de unas tasas de infección altísimas en países con una protección sanitaria deficiente, como Brasil o la India, y es la consecuencia del descuido en las medidas de prevención de contagios.

Una de las supuestas ventajas frente al coronavirus parecía ser que no existía la posibilidad de que distintas variantes pudieran recombinar para producir una nueva versión del virus más peligrosa. Este fenómeno, típico del virus de la gripe, se conoce como cambio antigénico (*antigenic shift*, en inglés), y es lo que hace que una vacuna tenga que ser renovada cada año. Se descartó inicialmente que este proceso pudiera ocurrir con el SARS-CoV-2, pero a medida que aumenta el número de variantes aumentan las sospechas de que pueda ocurrir. De hecho, ya hay evidencias de que se han podido dar los primeros casos en EEUU.

Estos fenómenos de evolución del virus preocupan a los expertos, que insisten en hacer un seguimiento intensivo de nuevas variantes mediante el método de

⁵ Raquel Pérez Gómez, Luis Santamaría, Fernando Valladares, «Contagios astronómicos y comportamientos irresponsables amenazan la efectividad de las vacunas de la COVID-19», *Eldiario*, 25 de febrero de 2021, disponible en: https://www.eldiario.es/cienciacritica/contagios-astronomicos-comportamientos-irresponsables-amenazan-efectividad-vacunas-covid-19_132_7249663.html

secuenciación (que consiste en la lectura del ARN), para identificar mutaciones presentes en los virus.⁶ Los países ricos están implementando sus servicios de control pandémico, pero los países menos afortunados no cuentan con los medios para poder hacer esto; y es en estos países con alta incidencia donde el virus podría dar alguna mala sorpresa, como es el hecho de que surja una variante capaz

La única estrategia viable para impedir la aparición de mutaciones es reducir al máximo la reproducción del virus, es decir, de personas infectadas

de evadir nuestras defensas e ignorar el efecto protector de las vacunas. Esto nos pondría de nuevo en la casilla de salida, una nueva versión del virus que sería de nuevo capaz de matar, de infectar masivamente y que podría conducirnos otra vez al confinamiento masivo, y a un colapso sanitario y económico. En este caso habría que preparar nuevas vacunas y administrar de nuevo a toda la población dosis de refuerzo. Los científicos saben cómo hacerlo y están preparados para ello, pero producir y administrar millones de dosis de vacuna volvería a llevarnos muchos meses.

Las pandemias que vendrán

La ciencia ha demostrado que puede enfrentarse a situaciones de emergencia, que la tecnología puede poner todo su empeño y el ser humano lo mejor de su ingenio para luchar contra una crisis de estas características. Sin embargo, en ciencia también se sabe que la naturaleza encuentra vías de escape, con lo cual no se puede descartar totalmente que el virus pueda adquirir una forma de minar la eficacia de las vacunas.

La humanidad va a necesitar años para tener bajo control al SARS-CoV-2, y no podemos descartar que se convierta en un mal endémico, una especie de gripe de nuevo nivel. Tampoco podemos descartar que nuevos patógenos salten de la naturaleza a las poblaciones humanas, especialmente en un mundo en el que la destrucción de hábitats amenaza con dar vía libre a virus que nunca deberían salir de sus hospedadores habituales en selvas profundas. En ese caso, la ciencia y el conocimiento saldrán de nuevo a dar lo máximo de su parte; pero no tenemos nin-

⁶ Raquel Pérez Gómez, Adrián Escudero, Luis Santamaría, Fernando Valladares, «El control de variantes del SARS-CoV-2 es imprescindible en la lucha contra la Covid-19», *El diario*, 12 de marzo de 2021, disponible en: https://www.eldiario.es/cienciacritica/control-variantes-sars-cov-2-imprescindible-lucha-covid-19_132_7290936.html

guna garantía de que un nuevo virus tenga las mismas características que este. Es decir, no sabemos si seremos capaces de hacer una lucha tan eficiente como se ha hecho contra el SARS-CoV-2. Probablemente los métodos de diagnóstico se desarrollarían rápidamente; puede que más, dada la experiencia adquirida en este aspecto durante la pandemia. Sin embargo, un nuevo virus podría también tener un sistema de contagio aun más eficiente, con un período de incubación más dilatado y capaz de provocar infecciones asintomáticas; con lo cual podría dispersarse rápidamente por las poblaciones. Un nuevo virus que podría ser más letal, o tener una letalidad tardía, teniendo tiempo de contagiar a muchas personas antes de acabar con el hospedador. Podría provocar secuelas permanentes, tal como está ocurriendo con la COVID persistente, e incluso incurables, con gravísimas consecuencias para nuestros sistemas sanitarios. Podría tratarse de un tipo distinto de virus, que mute con facilidad, que no tenga sistema de *proofreading* y además sea capaz de recombinar con otras variantes, algo así como un virus de la gripe muy agresivo. Podría darse el caso de que fuera un virus de una familia desconocida, de la que no tenemos información preexistente como para ponernos a trabajar inmediatamente. Podría tratarse de un virus de ADN o incluso un retrovirus, como el VIH; y no hay evidencias de que las vacunas de ARN sirvan en estos casos. Podría ser, y esto es quizá lo más peligroso, que las vacunas no funcionaran con suficiente eficacia. Hemos tenido una suerte extraordinaria de que la COVID-19 sea una enfermedad susceptible a la vacunación, porque hay enfermedades para las que se busca vacuna durante décadas y aun así no se consigue; tal es el caso de la malaria, que causa cientos de miles de muertos todos los años. ¿Qué pasaría si un hipotético nuevo virus fuera tan hipervariable que no hubiera posibilidad de hacer vacunación de forma masiva? ¿Y si la dificultad hiciera que se tardara el triple de tiempo en conseguir un remedio eficiente? Estaríamos hablando del triple de muertos, de una pandemia el triple de larga, con un impacto sobre nuestra salud, nuestras vidas y nuestra economía difícil de calcular.

Pase lo que pase en un futuro, la ciencia se pondrá al servicio de la humanidad, como ha hecho siempre, y la experiencia con el coronavirus será muy útil para organizar los esfuerzos de luchar contra una nueva pandemia. Pero tratándose de amenazas naturales estaremos siempre jugando a una lotería peligrosa, una ruleta rusa que no deberíamos permitirnos. Ahora ya sabemos que el aislamiento temprano de un posible nuevo patógeno y de las personas infectadas es prioritario en este tipo de casos y no deberíamos tener miedo de tomar decisiones drásticas llegado el momento, aunque sean impopulares.

Mientras tanto, bien podemos cuidarnos en salud y luchar por unos sistemas sanitarios fuertes y bien aprovisionados, y reforzar la investigación de nuestros países. Necesitaremos mucha información de base, grupos de trabajo potentes y científicos dispuestos a luchar por nuestras vidas en caso de que sea necesario.

Raquel Pérez Gómez es licenciada en Biología, especialista en genética y doctora por la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

