

EPIDEMIA, ENFERMEDAD, PANDEMIA

De la Epopeya de Gilgamesh a la COVID-19

Rafael Nájera

Profesor emérito

Escuela Nacional de Sanidad

Instituto de Salud Carlos III

Esteban Domingo

Profesor ad honorem

Centro de Biología Molecular

Severo Ochoa (CSIC-UAM)



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

Septiembre de 2021



Los autores desean expresar su profundo agradecimiento a D.^a Elena Primo Peña, directora de la Biblioteca de Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III, por su inestimable ayuda en la confección del manuscrito, así como a D. Daniel Dorrego, por la cuidada edición de este artículo.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	5
LAS EPIDEMIAS, ORIGEN DEL CONCEPTO DE ENFERMEDAD	9
La historia de la medicina comienza con la historia de las epidemias	9
LA ENFERMEDAD Y LA EPIDEMIA EN LA HISTORIA	19
LAS GRANDES EPIDEMIAS DE GRIPE	22
Introducción.	22
Contagiosidad	23
La pandemia de 1889-1890	24
Estudios sobre la etiología de la gripe	26
Las condiciones sanitarias previas a la pandemia de 1918-1919. La Gran Guerra	28
La pandemia de 1918-1919	32
La primera onda	33
La segunda onda	35
La tercera onda	37
Impacto de la pandemia	38
La gripe en España	40
Aislamiento del virus	43
Variabilidad genética	46
La pandemia de 1957: la gripe asiática	47
La pandemia de 1968: la gripe de Hong-Kong	47
Respuesta a las pandemias modernas	48
La pandemia A (H1N1), H1N1 pdm (<i>pandemic</i>) o S-OIV (<i>swine-origin pandemic influenza A [H1N1] 2009 virus</i>)	48
EL VIH-1 y el SIDA	52
Situación en el mundo	53
La descripción de la enfermedad y el descubrimiento del VIH-1	54
Formas recombinantes en VIH	55
La situación en España	58
La situación de la vacuna frente al VIH-1/SIDA	59
Sistemas de prevención	61
LA COVID-19	64
La definición de «caso»	65
Parecen «descubrimientos»	67
Diagnóstico y síntomas clínicos	68

Virología, variabilidad genética y transmisión	71
Importancia de las variantes	76
La nueva nomenclatura de las variantes de la COVID-19	78
COVID-19 en animales (visones de criaderos)	79
Respuesta inmune	80
Diagnóstico	81
Tratamientos	82
Medidas preventivas	83
Vacunas	85
Estrategias alternativas: mutagénesis letal	90
ENFERMEDADES EMERGENTES COMO NUEVA DISCIPLINA CIENTÍFICA	93
Vulnerabilidad de un planeta hiperconectado	97
CONSIDERACIONES FINALES	99
BIBLIOGRAFÍA	101

INTRODUCCIÓN

José Manuel Echevarría Mayo*

En el año 1997, el profesor Jaret Diamond, catedrático de Fisiología de la Universidad de California en Los Ángeles, puso de largo a la biología en el mundo de la historia con el libro *Armas, gérmenes y acero: breve historia de la humanidad en los últimos trece mil años*. En él, el profesor Diamond demuestra, entre otras cosas de interés, que los microorganismos patógenos influyeron decisivamente los destinos de la humanidad desde el comienzo de los tiempos históricos e incluso, con mucha probabilidad, desde miles de años antes. Así, el autor explica al principio del libro que el motivo que le movió a escribirlo fue justificar por qué fue Pizarro quien conquistó el Cuzco y no Atahualpa quien ocupó Toledo, asignando luego un papel crucial a enfermedades como la viruela, la gripe o el sarampión en el desarrollo de la justificación. Los profusos datos que cita demuestran que, a la postre, el papel de esos patógenos fue incluso mayor que los del acero toledano y los arcabuces en la conquista de esas regiones de América por unos pocos puñados de españoles que se fueron para allá en busca de gloria y fortuna.

A raíz de ese libro, se han dedicado muchos otros a desarrollar análisis parciales que ponen en relación a las enfermedades infecciosas con distintos avatares de nuestra historia. Uno que a mí me interesó especialmente fue *El mosquito: la lucha de la humanidad contra su depredador más letal*, que apareció en 2019. El profesor Timothy Winegard, historiador doctorado en Oxford que enseña Ciencias Políticas en la Universidad de Colorado, relata en sus páginas las intervenciones del «general Anófeles» y otros oficiales dípteros de alta graduación como piezas clave en los conflictos bélicos entre los seres humanos, desde la antigüedad clásica

* José Manuel Echevarría, Virólogo. Exjefe de Área de Virología del Centro Nacional de Microbiología, ISCIII. Profesor honorífico de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid. Vicepresidente del Grupo de Historia de la Virología de la Sociedad Española de Virología (SEV).

hasta las guerras de las que nacieron y se formaron los Estados Unidos de América o las dos grandes guerras del siglo XX. La malaria es la protagonista principal, aunque la fiebre amarilla no le va a la zaga en el relato. Conocer en detalle el papel que jugó esta última en la independencia de los Estados Unidos no debería quedar fuera del conocimiento de ningún virólogo.

Al margen de lo que las enfermedades transmisibles influyesen en diezmar ejércitos anclados en sus campamentos o en decidir batallas, las epidemias modelaron también el día a día de la vida de las personas y contribuyeron a revolucionar culturas y derrumbar imperios. Otro interesante libro que trata el tema desde este punto de vista más general es *El fatal destino de Roma: cambio climático y enfermedades en el fin de un imperio*, publicado por Kyle Harper a principios de ese mismo año. Frente a las interpretaciones más tradicionales que achacan la caída de Roma a cuestiones políticas y luchas de poder, este profesor de Letras de la Universidad de Oklahoma destaca el papel de los cambios en el clima y el de las epidemias que sacudieron el imperio a partir del siglo III, al tiempo que establece un vínculo entre unos y otras. Muestra en ello una fina percepción que sorprende agradablemente en un autor ajeno a los mundos de la biología y la medicina, puesto que esa conexión entre medio ambiente y salud no ha llegado al conocimiento común sino en tiempos recientes.

El conocimiento de la infección y la enfermedad infecciosa ha corrido paralelo al de la naturaleza y funcionamiento de la vida a lo largo de los siglos y, al margen de las heridas y las fracturas, su principal fuerza impulsora ha sido el fenómeno de la epidemia. De hecho, incluso muy avanzado el siglo XX, en años ya posteriores a la Segunda Guerra Mundial, el misterio de la transmisión del agente epidémico intrigaba a los sanitarios y, a veces, complicaba la vida de los pacientes. Así, el doctor Carlos Rivera Williams, jefe de Sala de Poliomiélitis y Rehabilitación del Hospital General de San Felipe, escribía este párrafo en su informe sobre la epidemia de poliomiélitis que afectó a Honduras en 1967:

«Todavía no se ha resuelto el problema de si el virus se disemina solo a través de contacto humano o si algún insecto vector, el agua o los alimentos pueden jugar algún papel en el patrón epidémico o estacional.»

La consecuencia que traía ese desconocimiento a los enfermos de polio era la cuarentena en aislamiento, desgraciada circunstancia que tuvimos que vivir todos los niños que contrajimos la enfermedad por aquellos años. En 1967, las dos vacunas contra la polio tenían ya más de una década de uso, pero el mecanismo dominante en la transmisión de la enfermedad aún no se había aclarado por completo. Habrían de transcurrir todavía algunos años más para tomar conciencia plena de otro fenómeno muy importante en la comprensión de las epidemias: que los enfermos contabilizados en los registros oficiales representaban en realidad apenas un 1% de los infectados.

El texto que sigue a continuación se conecta en su primera parte con todas esas ideas para ofrecer en la segunda un análisis de la epidemia de COVID-19 que nos afecta desde hace meses. A la hora de presentarlo, quien escribe estas líneas cuenta con una ventaja que ahorra tiempo y espacio al presentador: sus dos autores no requieren comentario, puesto que se trata, tal vez, de los dos mejores especialistas en virología que haya producido España hasta la fecha. Al primero lo conocí muy bien en el día a día de mi trabajo desde muy joven y durante muchos años. Al segundo, personalmente, a través de las muchas conferencias que le escuché a lo largo de mi vida profesional, de no pocas conversaciones distendidas en congresos y reuniones y al compartir mesa en comités y juntas directivas. En la primera parte, nos ofrecen una breve introducción sobre las grandes epidemias de la historia para analizar después los casos de las dos enfermedades pandémicas más importantes de los tiempos recientes: la gripe y el SIDA. En esa parte, la erudición histórica de Rafael Nájera en cuestiones de salud pública y su excelente conocimiento de esas pandemias les permiten conformar un excelente relato que sirve de introducción perfecta al tema de la siguiente. En esa segunda, se suma el profundo conocimiento de Esteban Domingo sobre las epizootias y el fenómeno de la variabilidad genética de los virus ARN para ofrecer, en no muchas páginas, una interpretación muy completa de la pandemia actual en todos sus aspectos. Ante la pequeña debacle informativa que hemos vivido durante estos meses, esas líneas tienen mucho valor.

Por lo demás, los textos científicos que incluyen arte e historia en su iconografía me han resultado siempre especialmente gratos. En el que sigue, el lector encontrará

ilustraciones de calidad que ayudan eficazmente a su comprensión, pero también conocerá cómo los acadios imaginaban a Gilgamesh, qué rostro tenía Sargón II, rey de Uruk, o cuál era el aspecto del pintor Edward Munch mientras la gripe de 1918 le llevaba velozmente hacia el final de su vida. En resumen, una conjunción feliz de palabras e imágenes que tengo la fortuna, el honor y el placer de presentar a los lectores con estas breves líneas. Agradezco de corazón a Rafael y a Esteban que me hayan brindado la oportunidad de sumar mi nombre a los suyos.

En Alpedrete, a 10 de junio de 2021

LAS EPIDEMIAS, ORIGEN DEL CONCEPTO DE ENFERMEDAD

La historia de la medicina comienza con la historia de las epidemias

Las epidemias han acompañado a la humanidad desde sus orígenes y aun con anterioridad, afectando a los homínidos, dando lugar a la conciencia del enfermar humano.

El hombre primitivo y aun muy anteriormente los homínidos se vieron afectados por una serie de dolencias, como otros miembros del reino animal, con síntomas muy variados que impedían o dificultaban concebir un concepto de enfermedad[†]. De ahí que existieran multitud de personas afectadas con distintas patologías, incapaces de entender lo que les sucedía. Sin embargo, desde épocas ancestrales la herida constituyó el primer elemento, frecuente y por tanto integrador de la conciencia del sentir patológico, por la presencia de sus características hemorragias, dolor e inflamación. Por ello, se erige la medicina externa, la cirugía, como la primera asunción patológica en el ser humano y aun con anterioridad en el homínido primitivo. La herida constituye el primer lugar para la intervención, para la experimentación de posibles remedios; es como un primer laboratorio para actuar tratando de contener la hemorragia y posteriormente un lugar para la aplicación de posibles remedios. Uno de ellos fueron las resinas, tras observaciones en ciertas especies vegetales, especialmente el frankincienso, resina aromática producida en la península arábiga y África Oriental desde hace más de 5.000 años usada para el tratamiento de las heridas, mencionada en los papiros de Smith y Ebers, como recoge Guido Majno, el gran patólogo italiano, profesor de

[†] *Disease* en inglés, del francés antiguo, *desaise*, 'apartado de lo normal o de la vida fácil'. Término usado en inglés desde el siglo XIV. El uso anterior era mucho más amplio, refiriéndose a cualquier problema o tribulación, siendo mucho más tarde cuando se usó de forma restringida como término médico (Skinner, 1961).

la Universidad de Massachussetts y autor, en 1975, de *The Healing Hand: «from tree wounds to human wounds»*, libro clásico de la historia de la relación del hombre con la herida, desde la antigüedad (Majno, 1975).

Sin embargo, la medicina interna, la que consideramos generalmente como *medicina*, no se va a desarrollar hasta que el acúmulo de casos similares, la epidemia, no haga factible identificar el problema, llegando el hombre a tomar conciencia del hecho patológico y, por tanto, del deseo y la intención de tratar y de curar.

De esta forma, podemos postular que las epidemias han sido las generadoras de la conciencia de la enfermedad y, por ello, anteriores históricamente a la misma.

La descripción más antigua de una epidemia, todavía sin análisis de la sintomatología, la encontramos en lo que se considera uno de los cinco relatos de la «prehistoria» de la *Epopeya de Gilgamesh* (**Figura 1**), «De Gilgamesh y Huwawa», en la expedición al país donde existían coníferas que cortar, «turbado por la repentina mortalidad [¿una epidemia?] de sus súbditos, cuyos cadáveres ha visto descender por el curso del río y por la brevedad de la existencia humana, el rey de Uruk desea lanzarse a esta aventura, pese a los peligros que le aguardan», como recoge Jean Bottéro en 2007, famoso asiriólogo y uno de los primeros traductores del Código de Hammurabi (Bottero, 2007) (**Figura 2**).

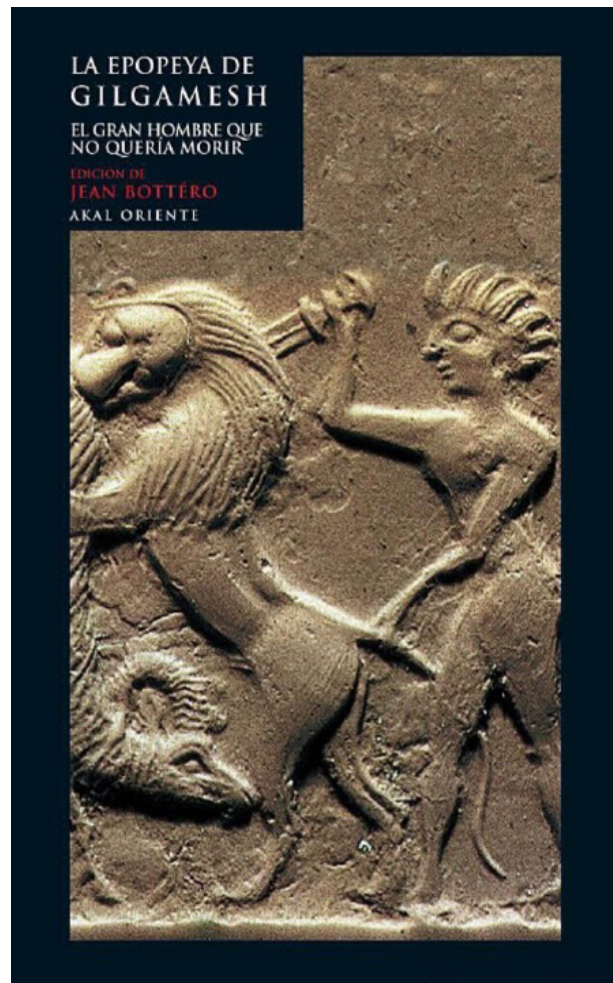


Figura 1. La *Epopeya de Gilgamesh*, rey de Uruk (actual Warka entre Bagdad y Basora), 2650 a.C. El gran hombre que no quería morir. Primera obra literaria conocida, escrita en Babilonia, en acadio.



Figura 2. Gilgamesh del Palacio de Sargón II. Museo del Louvre. Rey de Uruk (4500 a.C.). En «La leyenda de [...] la primera historia escrita del mundo se hace referencia a la primera epidemia: [...] turbado por la repentina mortalidad de sus súbditos, cuyos cadáveres ha visto descender por el curso del río...».

A lo largo de la historia se van a producir numerosas epidemias, pero reseñadas de forma muy somera hasta el relato de la rabia en las tablillas sumerias y acacias, lo que supuso la primera descripción de una enfermedad con su etiopatogenia y epidemiología (Yuhong, 2001). Ello aconteció 2.000 años antes de la reseña de la peste de Atenas por Tucídides en su *Historia de la Guerra del Peloponeso* (Tucidides, ed. 1990): «Apareció por primera vez, según se dice, en Etiopía, la región situada más allá de Egipto y luego descendió hacia Egipto y Libia y a la mayor parte del territorio del Rey. En la ciudad de Atenas se presentó de repente (sigue inmediatamente al discurso fúnebre de Pericles... que morirá poco después de la peste...)».

Si pasamos revista a las enseñanzas que generalmente han aportado las epidemias, vemos cómo la rabia mesopotámica nos ofrece la primera descripción de la etiología y la peste de Atenas la descripción inicial de la protección, esto es, el germen de la inmunología: «No obstante eran los que ya habían salido de la enfermedad quienes más se compadecían de los moribundos y de los que luchaban con el mal, por conocerlo por propia experiencia **y hallarse ya ellos en seguridad; la enfermedad, en efecto no atacaba por segunda vez a la misma persona**». Ambas enfermedades aportaron, por tanto, los primeros datos

de importancia sobre la epidemiología, la inmunología y la salud pública.

Epidemias posteriores como las de Antonino, Cipriano o Justiniano van a conducirnos a la peste negra (**Figura 3**) a la peste de Marsella y a las epidemias de cólera y de gripe de los siglos XIX y XX, llegando actualmente a la de la COVID-19.



Figura 3. Ilustración medieval sobre la peste negra. Entierro de las víctimas de la peste en Tournai. Detalle de una miniatura de *The Chronicles of Gilles Li Muisis* (1272-1352), abad del monasterio de St. Martin of the Righteous. Biblioteca Real de Bélgica. Fuente: Wikipedia.

Sabemos que una epidemia implica la existencia de agrupaciones humanas con un tamaño poblacional mínimo y contactos entre los individuos que componen el grupo, así como frecuentemente interacciones con animales que actúan como reservorios de virus y vectores para su transmisión. También sabemos que hay agentes infecciosos que pueden infectar dos o más veces a la misma persona, dado que la inmunidad adquirida como resultado de una infección puede ser inexistente o de duración limitada.

Según recogíamos en un trabajo anterior (Nájera, 2001), la epidemia tiene una asociación al viaje, al desplazamiento, ya que la epidemia se asume que viene de fuera, que no existía y que aparece de repente. La epidemia llega de fuera geográficamente hablando o de fuera del estrato social. Dependiendo de los estamentos sociales afectados (esclavos, judíos, intocables o de la sociedad de que tratemos),

va a ir acompañada de un componente clasista de enorme trascendencia. Este «llegar de fuera» se ha extendido hasta nuestros días y se atribuye también a enfermedades que, aunque no afecten directamente al hombre, tienen un impacto social y económico notable. Este es el caso de la fiebre aftosa o glosopeda, todavía hoy la enfermedad animal con el mayor impacto económico a nivel mundial. En la experiencia de uno de nosotros (Esteban Domingo) como miembro de un comité de expertos sobre la fiebre aftosa de la FAO, en cada una de las visitas de dicho comité a países afectados por la enfermedad esta había llegado de un país distinto. Su origen se perdía casi siempre en una curiosa nebulosa espacio-temporal de imposible trazabilidad (relatado en Domingo, 2020).

La dinámica patogénica, la morbilidad y la mortalidad asociadas a la particular dolencia, junto a otra serie de factores epidemiológicos, van a configurar el escenario de la representación social de la epidemia con la generación de distintos grados de ansiedad y aun de pánico, que se van a desarrollar dependiendo de la rapidez de su propagación, extensión, gravedad, sufrimiento inducido y mortalidad que produzca. Todo ello tiende a generar rechazo, miedo y deseos de separarse del foco infeccioso o aislarse del mismo.

«De la mortifera peste, tres diligencias liberan:
pronta salida, remota distancia y muy larga ausencia.»

Francisco Gil, 1786

Estas actitudes se han repetido a lo largo de la historia, cada vez que ha aparecido una epidemia nueva, la cual siempre va a tener un elemento común, cual es, al menos al principio, el desconocimiento en torno a ella, tanto de las causas como de las vías de transmisión y de su morbilidad y letalidad.

Todo ello va a originar explicaciones sobrenaturales como la **inducción de la enfermedad y muerte de Enkidu, descrita en la *Epopeya de Gilgamesh*, por los dioses, por haber tomado parte en la muerte de Huwawa**, monstruo medio humano, medio divino, vigilante de la región de las Coníferas, armado con los Siete Fulgores,

y en la del Toro Celeste, constelación a la que atribuían cierta animación y que aparece como un animal gigantesco y sobrenatural.

Otras referencias posteriores, casi 2.000 años después, las encontramos en el Éxodo (9:14) (Biblia de Jerusalén, 1998), segundo libro de la Biblia, «**pues esta vez voy a mandar todas mis plagas contra ti, tus siervos y tu pueblo**». Como puede observarse estas referencias aluden tanto a la enfermedad individual como a la peste, la epidemia, la enfermedad.

Por otra parte, como analizamos en Nájera (2001), la epidemia va a crear un estupor inexplicable y como intento de explicación va a propiciar el desarrollo de mitos, tales como el de san Jorge y el dragón (Figura 4), producto de una herencia variada de leyendas acumuladas y transmitidas oralmente a lo largo de miles de años y donde debemos considerar al dragón como una imagen fuerte, llamativa y que, además, reduce de forma eficaz a una única representación, la causa de distintos



Figura 4. *San Jorge peleando con el dragón.* Sanzio Raffaello, 1503-1506. Museo del Louvre, París.

males: una catástrofe, la epidemia, de otra forma difícilmente comprensible para la población aun en tiempos modernos, como analiza el epidemiólogo e historiador Peregrine Horden (Horden, 1992). Por otra parte, ante la fuerza destructiva irracional del dragón, surge la necesidad de explicar cómo es que al final la población vence, pues sobrevive gracias a una fuerza desconocida, tan enigmática como la epidemia en sí: san Jorge, el más conocido y moderno, o Marduk, el dios babilonio; hoy diríamos la inmunidad.

Para Samuel Noah Kramer, el gran sumeriólogo, la lucha a muerte con el dragón ya era un tema importante en la mitología sumeria, que la refería hace más de 35 siglos, pudiendo ser Gilgamesh el «san Jorge original», por lo que las leyendas griegas y cristianas derivarían de esta (Kramer, 2015) (Figura 5).

Los dragones pueden, pues, constituir la tradición cultural de la epidemia y san Jorge el arriesgado detective al servicio de la salud pública, capaz de establecer las medidas preventivas para conseguir el control de la epidemia. **Como escribía Nájera Angulo (1950) hace más de setenta años, «el epidemiólogo es un detective al servicio de la salud».**

Kramer recoge también «la primera farmacopea», el primer «manual» de medicina, el más antiguo que se conoce, donde se hace referencia al uso de minerales: cloruro sódico (sal común) y nitrato potásico (salitre), productos animales como leche, piel de serpiente y caparazón de tortuga, siendo los más utilizados los

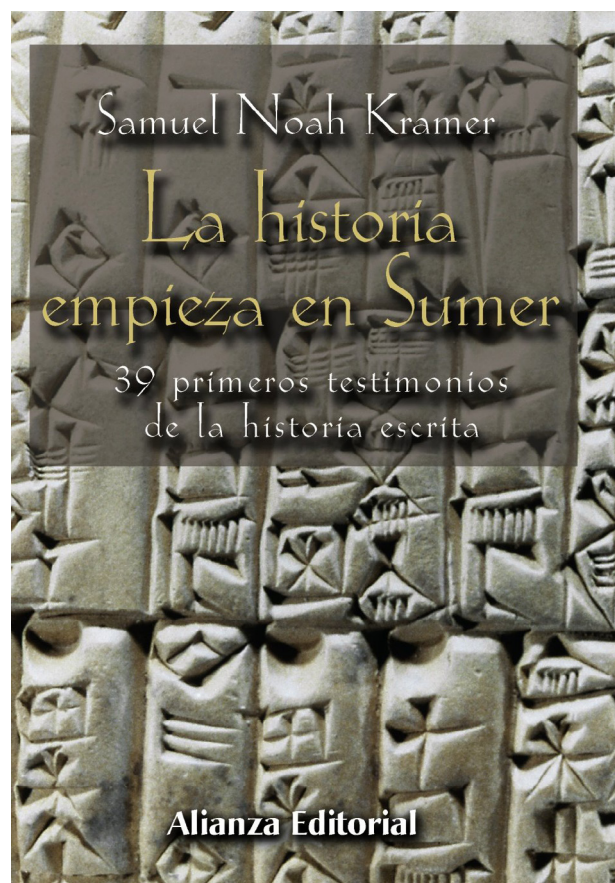


Figura 5. Samuel N. Kramer, *La historia empieza en Sumer*. 2015. Para Kramer, «el primer san Jorge sería Gilgamesh».

procedentes del reino vegetal: plantas como la casia, el mirto o la asafétida (*Ferula assafoetida*), planta aromática de origen persa denominada «estiércol del diablo» por su fétido olor sulfuroso. De su raíz se extrae una resina valorada ya en la medicina ayurvédica como antiespasmódico, para trastornos digestivos por aliviar el dolor, los cólicos y las flatulencias (la medicina ayurvédica o ayurveda es la medicina tradicional de la India, que recoge las doctrinas del período posvédico, posterior al siglo VII a.C., y cuyo objetivo es la unión entre mente, cuerpo y espíritu). Menciona también el tomillo y árboles como el sauce, el peral, el abeto, la higuera y la palmera datilera. Sin embargo, como apunta el propio Kramer, el texto sumerio resulta decepcionante, ya que omite indicarnos a qué enfermedades se destinaban estos remedios. Podemos pensar que se usaban frente a cualquier tipo de trastorno por no haberse conceptualizado aún el criterio de enfermedad en esta época sumeria.

Más tarde, Asarhaddón, rey de Asiria (681-669 a.C.), antecesor y padre de Asurbanipal (668-627 a.C.), se ve afectado por una enfermedad misteriosa, para la que ya se describen sus síntomas y se hace referencia a su médico, que le va a acompañar hasta el final de su reinado y que le hace terminar con una paranoia. Su médico describe fiebres, falta de apetito, dolores musculares, rigidez articular, ampollas cutáneas y afectación de ojos y oídos. En el caso de Asurbanipal, afectado de una fiebre, ya se menciona la aplicación de una loción, «que deberá aplicar dos o tres veces y posiblemente desaparecerá», como se recoge en el magnífico catálogo de la soberbia exposición *I am Ashurbanipal, king of the world, king of Assyria*, celebrada en el British Museum y comisionada por Gareth Brereton en 2018 (Figura 6).

Se considera al polifacético egipcio Imhotep (2690-2610 a.C.) como el primer médico de la historia, fundador de la medicina egipcia y autor del papiro Edwin Smith (dinastía XVII), siendo este realmente el primer tratado de cirugía de guerra, tratamiento de heridas y suturas con descripciones anatómicas, lo que corrobora el desarrollo de la medicina externa (la cirugía) con anterioridad a la medicina interna y, como hemos visto, posterior al de las epidemias.

En una versión hurrita, en torno a 1800 a.C., aparece una referencia al dolor de muelas y a su etiología, «el gusano del dolor de muelas» (Bottero y Kramer, 2004), dado que el nervio del diente se consideraba un gusano, el cual pide en el poema, llo-

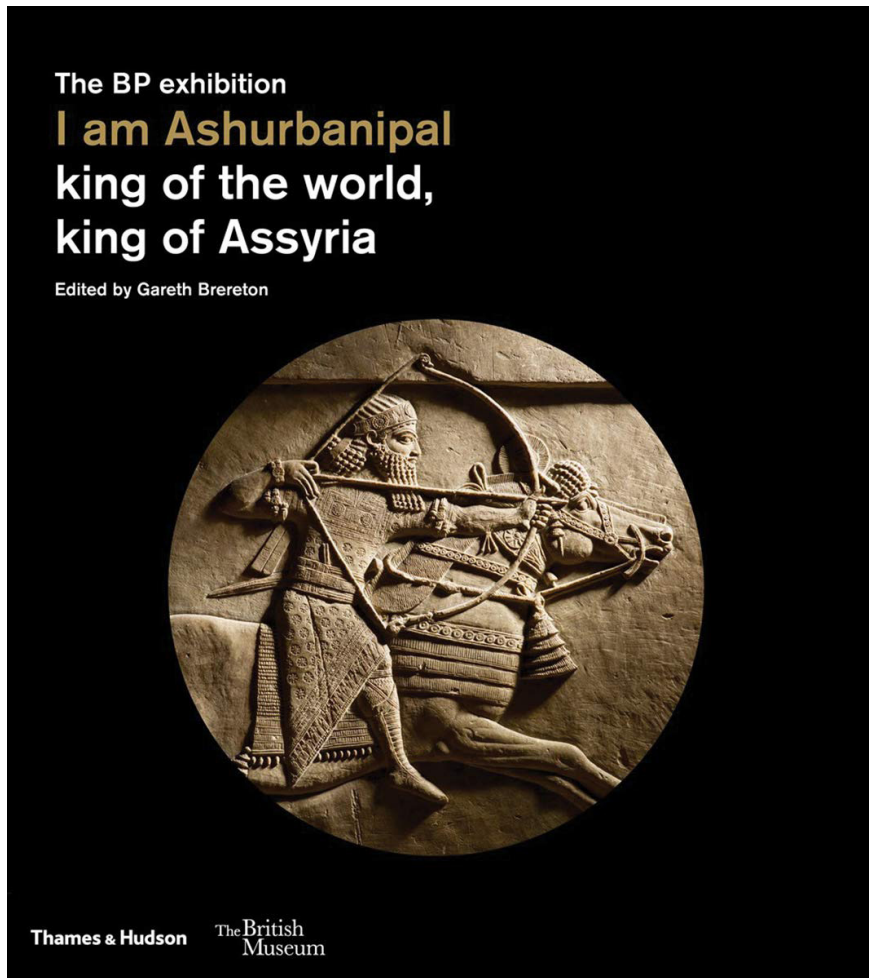


Figura 6. *I am Ashurbanipal, king of the world, king of Assyria.* Primera descripción de los síntomas de la enfermedad. G. Brereton. British Museum, 2018.

rando ante Samas (dios de la justicia para los acadios, Marduk para los babilonios), cuando le ofrecen como comida un higo maduro o un albaricoque:

«Y qué me importan, a mí, el higo maduro,
O el fruto del albaricoquero?
¡Colócame mejor, y deja que me instale
Entre el diente y la encía
Para que chupe la sangre del diente
Y carcoma, poco a poco,
La encía.»

En el *Poema de Atrahasis* o *del Muy Sabio*, escrito por Kasap-aya hacia 1700 a.C., que recoge desde el origen del mundo a la creación del hombre y el diluvio, menciona en «La historia primitiva de la humanidad, las primeras plagas», que Enlil, dios sumerio del cielo, del aire, de las tempestades y de la respiración, molesto por el ruido que hacen los hombres, quiere diezmarlos mediante una plaga:

«¡Ordenad, por tanto, que sufran la epidemia!
Perdidos, anunciaban el inicio de la plaga y sus primeros desastres.»

Vemos, pues, que la epidemia sirve para ir concretando los síntomas de un conjunto sindrómico que va a dar lugar a la consciencia de enfermedad.

LA ENFERMEDAD Y LA EPIDEMIA EN LA HISTORIA

Ya hemos mencionado la rabia en las tablillas sumerias y la peste de Atenas. Entre las epidemias significativas posteriores, muy frecuentemente conocidas como pestes, podemos mencionar la «antonina», la «justiniana», el paludismo, la «peste negra», la sífilis, la viruela, el tifus exantemático, la fiebre amarilla, el cólera, la gripe, la tuberculosis, la poliomielitis, el SIDA, algunas ya citadas, y actualmente la COVID-19. Las epidemias han sido una constante en la historia de la humanidad.

Los dragones y los san Jorges, el estupor y necesidad de explicación ante una epidemia han continuado a lo largo de la historia. Relatos sobre la contaminación de los pozos de agua durante las guerras o por venganzas pueblan la historia. Por otra parte, la idea de la construcción por el hombre de virus causales, ya sea con objetivos malévolos o por escapes accidentales del laboratorio, se produjo a finales del siglo XX con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo1 (HIV-1) causante del SIDA, y más recientemente con el SARS-CoV-2 causante de la COVID-19. Los dragones actuales son la manipulación genética y el bioterrorismo. A pesar de la incuestionable práctica de ambas actividades (constructiva la primera y deleznable la segunda), toda la evidencia científica disponible convierte a la acción humana como altamente improbable en el origen de tales epidemias y fuente de las catástrofes a ellas asociadas. La difusión de esos nuevos mitos como explicación de lo desconocido se ve favorecida por otra de las claves de la actualidad: la fácil difusión de noticias falsas en un mundo hiperconectado. Siglos antes de la era cristiana el acceso al conocimiento requería pertenecer a élites privilegiadas que azarosamente podían recorrer grandes distancias para acceder a las pocas grandes bibliotecas, como la del Palacio Real de Ebla, la de Asurbanipal en Nínive, procedente en gran parte de Babilonia, o la de Alejandría. En cambio, hoy la información nos llega a todos, segundos después de haberse producido. Faltan filtros de autenticación y de reflexión, lo que asegura la rápida generación de mitos ante estupores de difícil explicación.

Actualmente reconocemos otras muchas enfermedades, tales como las denominadas «emergentes» y «reemergentes». Muchas de ellas son antropozoonosis, procedentes de animales, que se incrementaron con la domesticación de los mismos. Hoy, el ciclo se produce por el paso desde los animales salvajes a los peridomésticos, domésticos y al hombre, en invasiones generalmente matizadas por la protección inmune de fracciones progresivamente más amplias de población que va a condicionar en gran parte el carácter estacional o interepidémico.

Ello está influyendo en los sistemas de vigilancia de enfermedades en animales, tanto domésticos como salvajes, asumiendo el concepto de «salud global», ya acuñado hace unos años en este sentido y que muy recientemente se está promoviendo por parte de los Institutos Nacionales de Sanidad de EE.UU. (NIH), mediante la creación de una Red de Centros para la Investigación de las Enfermedades Infecciosas Emergentes (Network of Centers for Research in Emerging Infectious Disease, CREID). Estos centros tendrán un carácter interdisciplinario y cubrirán el Sudeste Asiático, Asia del Sur, Asia, Oriente Medio, África Occidental, África Central, África Oriental, África del Sur, América del Sur y Central, coordinados por Donald Brambilla y Tony Moody del RTI (International Research Triangle) Park y de la Duke University School of Medicine de Carolina del Norte, EE.UU., como centro coordinador del CREID (NIH News, 2020; véase también el capítulo sobre **Enfermedades emergentes como nueva disciplina científica**).

Por otra parte, la capacidad de variación, muy especialmente la de los sistemas con ARN como material genético, condicionará la aparición de variantes frente a las cuales exista únicamente una protección parcial. Para virus con genoma segmentado, como es el caso del virus de la gripe, el intercambio de segmentos genómicos de virus humanos con otros procedentes de especies animales podrá dar lugar a un salto antigénico, que se asocia frecuentemente al origen de una nueva pandemia. Efectivamente, los sistemas ARN, incluidos los virus, colisionan con un mundo celular del que dependen y que está basado en ADN como molécula físicamente más estable que el ARN. Para sobrevivir en las células y extender su transmisión, los virus han evolucionado para explotar varios mecanismos de variación genética, además del mencionado intercambio de segmentos de ARN genómico, asociado a nuevas pandemias de gripe.

Los mecanismos moleculares de variación son fundamentalmente la mutación (cambios generalmente puntuales en el mensaje genético), la recombinación (formación de nuevos genomas mosaico a partir de virus parentales distintos) y los reordenamientos génicos (reemplazamiento de segmentos genómicos en el caso de virus con genoma segmentado como en el virus de la gripe (ver distintas secciones en el capítulo **Las grandes epidemias de gripe**). Todos los modos de cambio genético que se conocen son compatibles, dando una amalgama de posibilidades que han permitido una presencia continuada de los virus en la naturaleza.

La misma capacidad de adaptación a la biosfera es explotada por los virus para superar las barreras que la actividad médica propone para el control de las enfermedades que ocasionan. La capacidad de variación de los virus constituye una de las dificultades que frenan la preparación de vacunas efectivas para enfermedades tan importantes como son el SIDA o la hepatitis C, a pesar de ingentes inversiones de talento y recursos (ver, por ejemplo, López Ángel y Tomarás, 2020). Como contraste, resulta curioso que en una reciente revisión acerca de las vacunas que se están desarrollando y administrando para la COVID-19, causada por un virus ARN de probada capacidad de variación, no se menciona su variabilidad genética como dificultad para obtener una vacuna efectiva (Krammer, 2020). El autor describe como problemas potenciales la necesidad de administración de múltiples dosis, la posibilidad de enfermedad agravada por la vacunación, limitaciones para satisfacer la demanda global o dificultades de comercialización, distribución y disponibilidad del material necesario para su administración, como viales o jeringas. A pesar de la innegable importancia de estos puntos, sorprende la nula referencia a la evidente heterogeneidad y rápida evolución del virus, sólidamente documentados, como dificultad para el diseño de vacunas. Y todo ello a pesar del medio siglo de experiencia con otros virus patógenos para los que no se dispone de una vacuna eficaz, en gran parte debido a su capacidad de variación o, como en el caso de la gripe humana o de la fiebre aftosa animal, en los que las vacunas existentes requieren de una actualización periódica. En el momento de redactar este artículo, de acuerdo con los datos disponibles acerca de la generación y selección de variantes de SARS-CoV-2, tanto puede ser que se acabe desarrollando una vacuna eficaz y universal para la COVID-19 como una con efectividad parcial y transitoria (véase el apartado **Vacunas** acerca de las vacunas actualmente disponibles para prevenir la COVID-19 y sus limitaciones).

LAS GRANDES EPIDEMIAS DE GRIPE

Introducción

La gripe es variable, tanto la enfermedad como el virus, a pesar del conocido aforismo del experto norteamericano Edwin Kilbourne refiriéndose a la gripe como enfermedad constante causada por un virus cambiante. La enfermedad puede presentarse como una dolencia respiratoria banal o constituir una pandemia con alta mortalidad, como se ha podido constatar a lo largo de la historia.

Probablemente su origen esté relacionado con las primeras concentraciones de población y de animales domésticos en las antiguas civilizaciones que surgieron en el Neolítico en las riberas de los ríos en Mesopotamia, Egipto, el valle del Indo y China.

Dado lo inespecífico de los síntomas de la enfermedad, que se pueden confundir con muchas otras de índole respiratoria, no se describe de forma asumible hasta que aparecen las primeras epidemias en el siglo XVI, lo que corrobora nuestra hipótesis ya expuesta sobre el origen de la consciencia de la enfermedad por el hombre. En 1580, dos historiadores italianos, Domenico y Pietro Buoninsegni, convencidos de la perniciosa influencia de las estrellas sobre la salud de los hombres, la bautizan con un nombre que ha perdurado hasta nuestros días, *influenza*. Más tarde aparece la *influenza di freddo* o influencia del frío. En 1709, Giovanni Maria Lancisi, importante médico epidemiólogo italiano, escribió un opúsculo sobre *influenza* y la palabra se generalizó en Inglaterra, apareciendo en el conocido libro sobre fiebres de John Huxham, distinguido médico cirujano británico, en 1739, aun cuando su paso al lenguaje popular se debe a los textos de sir John Pringle, médico escocés considerado como el padre de la «medicina militar», que escribió sobre fiebres, epidemias y salud a fines del siglo XVIII (Pringle, 1762).

Las primeras grandes epidemias que afectaron a Europa y cuya referencia ha llegado hasta nosotros se produjeron en 1510, 1557 y 1580. De ellas, la última parece ser la que puede identificarse con una explosión pandémica, ya que se difundió a tres

continentes: Europa, África y Asia. Habría sido la primera pandemia gripal de las 31 que han afectado a la población del mundo a lo largo de los últimos cuatro siglos.

En el siglo XVIII se produjeron, al menos, cinco pandemias, en los años 1729-1730, 1732-1733, 1761-1762, 1781-1782 y 1788-1789, siendo esta última la más importante por su rápida extensión y el número de personas afectadas. Se difundió rápidamente en Norteamérica, las Indias occidentales y la América española. Se dice que en Italia afectó a los dos tercios de la población, así como a tres cuartas partes de la población inglesa (Huxman, 1739).

En el siglo XIX se produjeron tres pandemias, favorecidas por el crecimiento de la población, la urbanización y los avances en el transporte, que facilitaron la difusión de los agentes patógenos a grandes distancias. Las pandemias se presentaron en los años 1830-1831, 1833 y 1889-1890, apareciendo también una serie de epidemias de considerable importancia (Potter, 1988).

Contagiosidad

Hasta principios del siglo XX se admitía que la gripe no era contagiosa y, como recogió en 1903 Adrien Proust, médico y político francés de la III República, padre de Marcel Proust, la aparición de las epidemias «se atribuía al frío y especialmente al frío húmedo, así como a los repentinos y frecuentes cambios de tiempo». Ambroise Tardieu, en su *Diccionario de higiene pública y salubridad*, publicado en París y traducido al castellano por José Sáenz y Criado en 1887, comenta que «la gripe no es contagiosa» (Tardieu, 1884), y todavía Proust en 1901, en la tercera edición de su *Tratado de higiene*, traducido al castellano por José Núñez Granés y publicado en Madrid por Sucesores de Hernando, recoge cómo el contagio de la gripe, que había sido indicado ya por John Haygarth Parsons a finales del siglo XVIII (Haygarth Parsons, 1784), un siglo después apenas se admitía (Proust, 1903).

Por el contrario, a favor de la contagiosidad se esgrimían las observaciones de la no aparición de la enfermedad en comunidades aisladas, siempre que no hubiera llegado ningún enfermo procedente de poblaciones infectadas.

Así, H.F. Parsons observó que en la epidemia de 1889-1890, entre los guardas de 67 faros de la costa de Inglaterra no se detectó la gripe, más que en cuatro de ellos que habían tenido contacto con las poblaciones donde existía la enfermedad (Parsons, 1891). Proust, por otra parte, cita el caso del buque «Saint-Germain» que, habiendo partido de Saint-Nazaire el 2 de diciembre de 1889, había estado libre de gripe hasta que embarcó en él, en Santander, un individuo afectado por la enfermedad, transmitiéndola a 154 pasajeros.

Finalmente se aceptó el contagio como origen de nuevos casos, expresándose que este se producía casi siempre de forma directa, por muy breve que fuera el contacto con el enfermo. Se admitía también la transmisión indirecta por objetos manchados con exudados del enfermo, recogiendo una observación curiosa de que, al llegar la gripe a América en 1889, «los empleados de correos eran siempre los primeros atacados».

La pandemia de 1889-1890

La pandemia que comenzó en 1889, denominada la «gripe rusa», es la primera de la que tenemos una descripción detallada, a partir de la cual se puede deducir su extensión a nivel mundial y su impacto sobre la población (**Figura 7**). Con ella van a comenzar la serie de epidemias y pandemias modernas de las que disponemos de datos que nos proporcionan una fiabilidad adecuada y que van a enlazar con las más recientes, en que la incorporación de las herramientas del laboratorio nos van a permitir establecer sin lugar a dudas el impacto y las características de las epidemias de estos dos últimos siglos.

Los primeros casos fueron descritos en Tcheliabinsk, capital del Oblast, región rusa, en el distrito federal de los Urales a finales de septiembre de 1889, cuando era fundamentalmente una base para la construcción del ferrocarril Transiberiano, probablemente por la acumulación de población procedente de distintos lugares para trabajar en la construcción de ese medio de transporte. El foco epidémico se difundió con rapidez, llegando a finales de octubre a San Petesburgo y al año siguiente, a finales de mayo de 1890, a Vladivostok, en el extremo oriental de Siberia. Todos estos tra-



Figura 7. La «gripe rusa». Caricatura de la expansión de la «gripe rusa». *La Ronde des Medecins et des Potards*. Las idas y venidas de los médicos y los boticarios. Un hombre con gripe, cogido de la mano por un médico, rodeado de políticos danzantes. Grabado en madera por Pépin Guillaumin, 1889. Fuente: Wikipedia.

yectos fueron al parecer realizados a través de las personas infectadas que viajaban en el Transiberiano, como recogieron Andrew Cliff y colaboradores en su interesante libro *World Atlas of Epidemic Diseases*, publicado en 2004 (Cliff et al., 2004) (Figura 8).

Las características de la enfermedad fueron benignas y la mortalidad muy baja, pero, dada su gran extensión, el número real de muertes fue muy elevado. No obstante, el hecho de que afectara fundamentalmente a personas de edad hizo que no se considerara como una enfermedad peligrosa, y a pesar de su impacto no tuvo una gran repercusión sanitaria ni social, como ya hemos mencionado, por no ocasionar mortalidad de consideración en personas jóvenes. Por ello su estudio se limitó a descripciones clínicas de poca relevancia, no estimulando una auténtica investigación de la pandemia ni de su posible etiología.

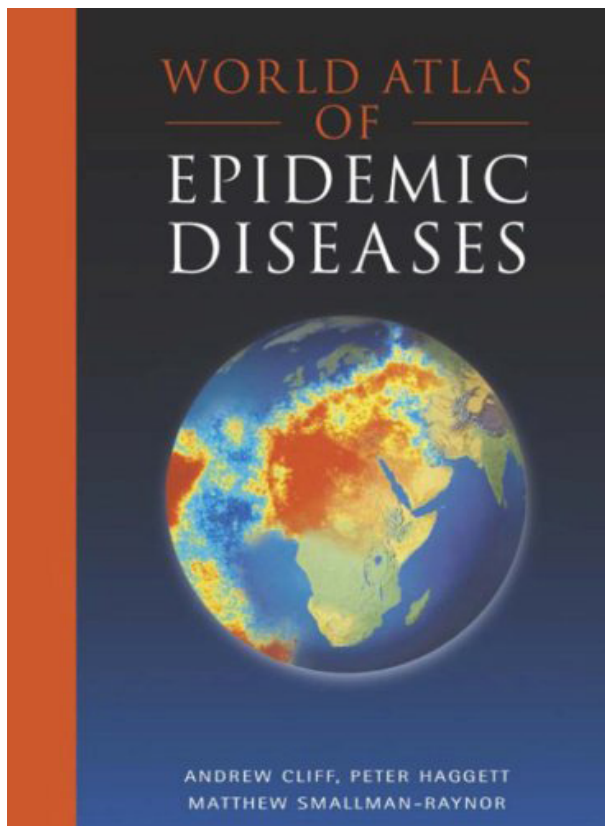


Figura 8. *World Atlas of Epidemic Diseases*, por Cliff, Haggett y Smallman-Raynor. Magnífica descripción de las más importantes enfermedades epidémicas, ilustradas con una colección de figuras cronológicamente presentadas con gran valor pedagógico insuperable. Arnold, Londres. 2004.

Estudios sobre la etiología de la gripe

La única contribución relevante derivada de la epidemia de 1889 fue la descripción por parte de Richard Pfeiffer (1892) de la presencia de un bacilo Gram negativo, de forma repetida en el tejido pulmonar y en los exudados de las víctimas de la *influenza*. Lo bautizó como *Bacillus influenzae*, posteriormente clasificado como *Haemophilus influenzae* y conocido como «bacilo de Pfeiffer», siendo general pero no universalmente aceptado como el agente etiológico de la enfermedad. La posibilidad del bacilo de Pfeiffer como agente causal de la gripe continuó hasta la gran pandemia de 1918-1920. Conviene, no obstante señalar que el mencionado bacilo había sido descubierto con anterioridad, un año antes, por el microbiólogo polaco

Bujwid Odo Feliks Kasimierz (1857-1942) en biopsias de pulmón (Barberis *et al.*, 2016). El establecimiento de que se trataba de un agente vírico no llegó hasta bien entrado el siglo XX, como comentaremos más adelante, aun cuando en la época de la pandemia se consideró por varios investigadores y en algún caso, aparentemente, se demostró su carácter viral. Ya decía el gran fisiólogo francés del siglo XIX, Claude Bernard, «la ciencia nos enseña a dudar» (Bernard, 1878).

Aparte de la descripción del *Haemophilus influenzae*, su papel en la etiología de la gripe no se consideró más que una entre otras causas posibles. En la primavera de 1901 comenzó una gran epidemia de peste aviar en Italia, donde se conocía la

enfermedad al menos desde mediados del siglo XIX. La epidemia alertó a los productores de pollos y a los veterinarios dada la alta mortalidad de estos animales y su propagación a toda Italia y a través de los Alpes a Austria. Hay que tener en cuenta que hasta el trabajo de Werner Schäffer, el gran virólogo alemán, pionero de los estudios de virus animales y que fue director del Instituto Max Planck para la Investigación de Virus de Tübingen, los virus de la peste aviar y los de la gripe humana eran considerados como entidades completamente diferentes (Schaffer, 1955). La enfermedad había sido descrita en Italia por Edoardo Perroncito, profesor de la Universidad de Turín, en 1878 como *epizootia tifoide nei gallinacei* y conocida como «enfermedad de Lombardía» (Perroncito, 1878).

Sin embargo, en septiembre de 1918 apareció una enfermedad en cerdos con una alta mortalidad y muy parecida clínicamente a la gripe humana. Richard Shope, médico y granjero se interesó en el tema y tras una serie de investigaciones publicó en 1931 tres artículos demostrando que la enfermedad estaba producida por virus y que existía un germen acompañante, similar al *Haemophilus influenzae* humano, al que denominó *H. influenzae* suino, que contribuiría a la gravedad de la enfermedad. Más tarde demostró que los sueros de pacientes que habían sobrevivido a la gripe del 18 protegían a los cerdos de la gripe suina (Shope, 1931).

En la búsqueda del agente etiológico de la enfermedad, se consideró por varios investigadores la hipótesis de la etiología viral, pues ya se habían descrito los virus del mosaico del tabaco (1892), de la glosopeda (1899), de la fiebre amarilla (1901) y de la leucemia aviar (1911) y los bacteriófagos (1911, 1917); esto es, ya se habían identificado virus como agentes causales de enfermedad, tanto en plantas como en animales y en el hombre e infecciones en bacterias.

En septiembre de 1918, Nicolle y Lebailly, del Instituto Pasteur de París, describieron la transmisión de la enfermedad a dos voluntarios sanos por medio de filtrados de esputo de un enfermo de gripe en el tercer día de enfermedad (Nicolle y Lebailly, 1918). Posiblemente, los trabajos más relevantes sobre la etiología viral de la gripe del 18, que vinieron a extender y confirmar los de Nicolle y Lebailly, fueron los de Yamanouchi y colaboradores (1919), realizados en 24 voluntarios humanos, 18 de los cuales, que no habían pasado la gripe previamente, enfermaron a los 2-3

días tras ser inoculados con exudados nasofaríngeos de enfermos (Tautenberger *et al.* 2007).

Como recogen Tautenberger y colaboradores (2007), siguieron una serie de investigaciones dirigidas a la búsqueda de un agente viral (Selter, 1918; Keegan, 1918; Dujarric de la Rivière, 1918; Gibson *et al.*, 1918; von Angerer, 1918; Binder, 1918; Prell, 1918; Leschke, 1919; Bradford *et al.*, 1919; Cummings, 1919; Arkwright, 1919; Fejes, 1919; Lister, 1922; Hall, 1920; Rosenau *et al.*, 1921; Loewe y Zeman, 1921; Abe *et al.*, 1922; Gordon, 1922; Woodcock, 1922; Derweiler y Hodge, 1924; Böez, 1925), sin resultados concluyentes, aun cuando Maitland y colaboradores (1920) ya concluyeran que «la tendencia de opinión ha evolucionado progresivamente a favor de que el agente primario de la infección es filtrable».

Las investigaciones continuaron en relación con la posible etiología por distintos agentes microbianos. No obstante, en los años veinte la gripe pasó a ser una enfermedad invernal recurrente, sin mayor protagonismo y casi olvidada hasta el aislamiento del virus en 1933.

Las condiciones sanitarias previas a la pandemia de 1918-1919.

La Gran Guerra

El impacto de esta gran pandemia, considerada durante mucho tiempo como la mayor de la historia, no puede entenderse más que en el contexto de la Primera Guerra Mundial y la brutalidad a la que condujo, información basada en los libros de Richard Collier (Collier, 1974) y de John M. Barry (Barry, 2004) (**Figura 9**).

La guerra había comenzado en 1914, pero a pesar del hundimiento del *Lusitania*, el barco más grande y moderno de su época, por un submarino alemán en 1915 y de la presión para que EE.UU. entrara en la guerra, Woodrow Wilson se resistió, ya que tenía que presentarse a las elecciones para ser reelegido al año siguiente. La propaganda utilizada fue «él nos mantendrá fuera de la guerra» y «si elegís a mi contrincante, elegís la guerra». No fue hasta el 2 de abril de 1917 que finalmente Wilson declaró la guerra, dirigiéndose al Congreso americano.

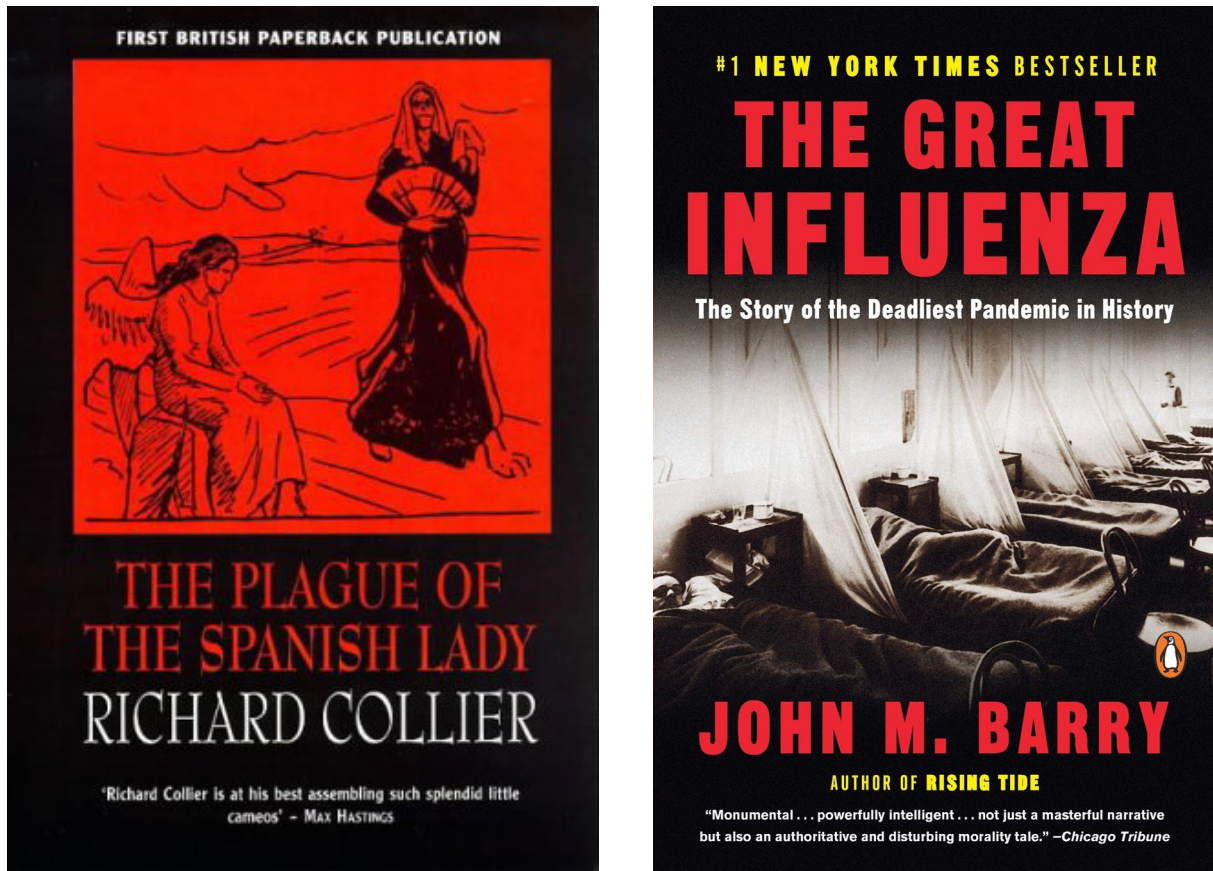


Figura 9. Dos clásicos sobre la epidemia de gripe de 1918

En contraposición a su tardanza en entrar en la guerra fue su rapidez y determinación para declarar una guerra total con espíritu de cruzada. «No gritaré paz mientras haya pecados y errores en el mundo», «una vez que hemos llevado a nuestra gente a la guerra, olvidarán que hubo alguna vez una cosa llamada tolerancia. Para luchar tenéis que ser brutales y despiadados y el espíritu de cruel brutalidad deberá entrar en cada fibra de nuestra vida nacional, infectando al Congreso, los tribunales, la policía y el hombre de la calle» y «no es un ejército al que debemos entrenar para una guerra, es un país». Toda la vida se transformó en un esfuerzo guerrero.

La población norteamericana, que era de 40 millones en 1870, en 1917 llegaba a 107 millones, la mayoría en el medio rural, 72% en pequeñas ciudades, pueblos y granjas, con 15 millones de inmigrantes llegados entre 1900 y 1915. El país se movilizó hacia campamentos militares, transformándose en un enorme caos y constituyendo un polvorín para la enfermedad infecciosa.

El Consejo Nacional de Investigación enseguida se centró en la primera causa de mortalidad durante las guerras: no las bajas en combate, sino las producidas por las enfermedades infecciosas. Hay que considerar que la Academia Nacional de Ciencias se había creado durante la guerra civil (americana), pero no tenía competencias sobre la investigación científica en tecnología para la guerra. Se crearon enseguida el Consejo Nacional de Investigación y el Consejo Nacional de Defensa, con comités médicos presididos por los médicos más importantes del momento, próximos al presidente Woodrow Wilson: William Henry Welch, discípulo de Koch y fundador de la Escuela de Salud Pública de Johns Hopkins; William Gorgas, de la Comisión Americana de la Fiebre Amarilla de La Habana; Victor Vaughan, médico e investigador americano, decano de la Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan desde 1891 a 1921; y Charles William Mayo, presidente de la Fundación Mayo, que habían sido, todos ellos, presidentes de la American Medical Association. También estuvo Herman Michael Biggs, médico americano que presidió el Instituto Rockefeller de Investigación Médica y transformó el Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York en el mejor departamento de sanidad municipal del mundo y que asumió la sanidad del Estado. Otros nombres de enorme prestigio como Theobald Smith, profesor de la Universidad de Columbia (actualmente George Washington University), asesoraron en el desarrollo de laboratorios, y Charles Chapin, pionero en los estudios americanos de salud pública, aplicó los avances científicos a la sanidad, lo que supuso una revolución para la época.

Las condiciones de hacinamiento siempre han sido un peligro enorme, especialmente cuando se agrupan grandes poblaciones provenientes de medios rurales más o menos aislados. Enfermedades normalmente benignas, tales como tos ferina, varicela o parotiditis, producen una alta mortalidad cuando encuentran una población «virgen», especialmente entre adultos jóvenes.

En el invierno de 1917-1918, el sarampión hizo acto de presencia. Los barracones estaban atestados en un invierno que fue el más frío de los registrados al este de las Montañas Rocosas. Simon Flexner, profesor de la Universidad de Pennsylvania, recogió: «Es como si los hombres hubiesen mezclado sus enfermedades, cada uno cogiendo la que no había padecido... Los campos eran insanos. ¿Cuántas vidas sacrificadas?, no lo puedo estimar». La respuesta de las autoridades militares fue:

«El propósito de la movilización es convertir civiles en soldados entrenados, tan rápido como sea posible, no realizar una demostración de medicina preventiva» (Flexner, 1917).

En ese frío invierno el sarampión llegó de forma epidémica y se difundió ampliamente con fiebre alta, conjuntivitis, tos violenta y frecuentes complicaciones como neumonías, meningitis, encefalitis, otitis, convulsiones y diarreas. Vaughan escribió: «En el otoño de 1917 no llegó un solo tren a Camp Wheeler [cerca de Macon, en Georgia] que no trajera al menos de uno a seis casos de sarampión en su estado eruptivo. Estos hombres [...] distribuyeron su semilla en el campo y en el tren. Ningún poder sobre la tierra pudo parar la transmisión del sarampión, en esas condiciones» (Vaughan, 1926). **Puede ser significativo que un amplio repertorio de síntomas, algunos de ellos atípicos, se observan durante explosiones de actividad epidémica en las que se propicia la generación de múltiples variantes del agente patogénico, como comentaremos más adelante al referirnos a la COVID-19.**

La neumonía fue la complicación más grave de la infección por el virus del sarampión, matando a 5.741 hombres de los 30.784 afectados, desde septiembre de 1917 a marzo de 1918, antes de que comenzara la epidemia de gripe. En Camp Shelby el 46,5% de todas las muertes, por enfermedades o accidentes, fueron debidas a neumonías post-sarampión. En Camp Bowie, de 227 que murieron de sarampión, 212 lo hicieron por neumonía. En 1918, el Senado, controlado por los demócratas, abrió una investigación sobre los errores de la Administración Wilson en la movilización militar, convertida en más urgente por la muerte por neumonía, en el campo de entrenamiento, del congresista Augustus Peabody Gardner, yerno del líder de la oposición Henry Cabot Lodge, que había dimitido del Congreso para alistarse en el ejército. Gorgas describió la situación en los campos militares tras la epidemia de sarampión y el desarrollo de neumonías, afirmando que «más del 30% murieron». William Osler denominó a la neumonía «el capitán de los hombres de la muerte» (Osler, 1919).

En este contexto, llegó la gripe y la gripe, cuando mata, mata fundamentalmente por neumonías. El 4 de junio de 1918 se celebró una reunión en el despacho de

William Gorgas, con Rufus Cole, primer director del Hospital Universitario Rockefeller, William Welch, Hermann Biggs, comisionado de salud del estado de Nueva York, Milton Rosenau, importante científico de Harvard, y Hemmett Holt, del Instituto Rockefeller. La idea era discutir la posibilidad de que pudiera presentarse algo peor que la epidemia de sarampión que se había padecido.

Conocían de la existencia de brotes de gripe, pero esta enfermedad no les preocupaba, ya que no podía compararse con el peligro de la epidemia de sarampión.

Por otra parte, a través de Avery, el gran investigador en neumonía, habían encargado la preparación de sueros y vacunas frente a esta enfermedad en colaboración con la Escuela de Medicina del Ejército.

La pandemia de 1918-1919

La «pandemia del 18» o «gripe española», como es generalmente conocida, excede nuestra capacidad de imaginación y evoca imágenes apocalípticas que nos remiten a aquellas epidemias de la antigüedad que originaron leyendas tales como la de san Jorge y el dragón, a la que nos hemos referido.

Según estimaciones de los Centros para el Control de la Enfermedad de Atlanta[‡], la pandemia mató a unos 50 millones de personas, posiblemente 100 millones, en una población mundial de unos 1.800 millones de habitantes, un cuarto aproximadamente de la actual. Si la comparamos con la pandemia del VIH/SIDA, el gran azote de finales del siglo XX y principios del siglo XXI, constatamos que ha producido unos 25 millones de muertes, estando unos 40 millones de personas

[‡]Conocidos como los CDC, situados en Atlanta (Georgia), EE.UU., son los centros para la investigación y control de enfermedades de la sanidad americana, con una proyección mundial sobre la vigilancia epidemiológica de la enfermedad. Previamente se dedicaban fundamentalmente a enfermedades infecciosas, pero en los últimos años han ampliado su campo de acción a todo tipo de problemas.

infectadas por el virus. La gripe produjo la muerte a unos 50 millones (equivalentes a 200 millones en términos de la población actual del mundo) en menos de 24 semanas, mientras que los 25 millones de personas fallecidas a causa del SIDA se han producido a lo largo de 40 años.

Durante los 103 años que han pasado desde el comienzo de la gripe del 18 se han emitido diversas hipótesis acerca de su lugar de origen: EE.UU., China, Francia e India. De entre todos los estudios que se han realizado, el llevado a cabo durante varios años por Edwin Jordan, editor del *Journal of Infectious Diseases*, está considerado como el más completo y mejor razonado. Fue publicado por la American Medical Association en 1927. Tras un cuidadoso análisis de la extensa información disponible, concluyó que la epidemia se originó en EE.UU. en 1918, y no antes, extendiéndose de ahí a Europa (Jordan, 1927).

Esta hipótesis ha sido confirmada por los recientes estudios moleculares llevados a cabo por los grupos de Jeffrey Tautenberger, jefe de la Sección de Patogenia y Evolución Viral del National Institute of Allergy and Infectious Diseases de los Institutos Nacionales de Sanidad de Bethesda (EE.UU.), y Peter Palese, profesor y jefe del Departamento de Microbiología en la Escuela de Medicina del Mount Sinai de Nueva York, sobre muestras de cadáveres conservados bajo los hielos en Alaska. El análisis de secuencias del genoma de estas muestras revela que la epidemia se originó en 1918 o pocos meses antes, y no en 1916 como algunos habían supuesto.

La primera onda

El lúcido análisis de John Barry, ya citado, apunta a que la epidemia se originó en Haskell County (Kansas, EE.UU.), una zona ganadera del «oeste salvaje americano», cerca de Dodge City, en febrero de 1918, y de ahí pasó a Camp Funston, un gran campamento militar en Georgia. A partir de allí, numerosos soldados fueron trasladados a otros campos militares en EE.UU. y a Francia. Dos semanas después del primer caso diagnosticado en Funston, el 18 de marzo, la gripe apareció en Camp Forrest (Tennessee) y Greenleaf (Georgia), afectando a un 10% de las tropas de es-

tos dos campos. La gripe siguió extendiéndose y en esa primavera 24 de los 36 campos militares existentes sufrieron un brote de gripe. Para el mes de abril, 30 de las 50 principales ciudades americanas, próximas a campos militares, experimentaron un «exceso de mortalidad» por la gripe, aunque el problema no trascendió a la población general. No parecía algo importante, dado que solamente había sido grave en Haskell, pero nada comparable con el sarampión padecido previamente y su cortejo de neumonías y muertes.

Los primeros brotes que llamaron la atención, descritos en Europa, se dieron en Brest (Francia) a principios de abril, tras el desembarco de tropas americanas. La enfermedad mostró un perfil clínico benigno, aunque algunos requirieron hospitalización, recuperándose al final. En Chaumont, cerca de Brest apareció un brote gripal en militares americanos y en civiles, afectando a la mayoría de los 172 «marines» del cuartel general, de los que 54 fueron hospitalizados, pero todos se recuperaron. Pronto, la enfermedad empezó a denominarse «gripe española», «Spanish influenza», «Spanish flu» o «Spanish Lady», muy probablemente porque los periódicos españoles daban información sobre la epidemia en contra de la férrea censura de la prensa de las potencias beligerantes: Francia, Inglaterra, EE.UU. y Alemania, que ocultaban la difusión de la enfermedad, con el objetivo de evitar reducir la moral de las tropas. Los periódicos españoles de la época contribuyeron de forma importante a difundir información sobre la gripe, especialmente a partir de que Alfonso XIII fuera gravemente afectado por esta.

En muy pocos meses, de febrero a agosto, la enfermedad se difundió prácticamente por todo el mundo, aunque siguió manteniendo su carácter leve, por lo que muchos médicos, ante su benignidad, se preguntaban si efectivamente se trataba de gripe, dada su «corta duración y la ausencia de complicaciones». En el número de *The Lancet* del 13 de julio de 1918, tres médicos ingleses afirmaban que «la enfermedad no debía de ser gripe, por los síntomas que, aunque similares a los de la gripe, eran demasiado suaves, y por su corta duración y la ausencia de complicaciones» (Little *et al.*, 1918). Analizando el trabajo original, llama la atención el que una de las razones que aducen para rechazar que fuera gripe fue la ausencia del *Bacillus influenzae*, achacando su etiología a un *Diplococcus* Gram+ que se encontraba en todos los enfermos sin excepción.

En EE.UU., salvo en el primer brote, de Camp Funston, la gripe continuaba siendo benigna y ni William Crawford Gorgas ni sus colaboradores le dieron ninguna importancia, tanto que Oswald Avery, el famoso médico e investigador canadiense, descubridor con sus colaboradores de que el ADN es el material que forma los genes y los cromosomas, en la Rockefeller, no inició ninguna investigación sobre la misma. En la minimización de su importancia quizás influyera que el sarampión seguía circulando y que presentaba una mayor gravedad y estaba produciendo un mayor número de complicaciones y muertes.

Sin embargo, durante los meses de mayo a julio, aunque la situación general era de tranquilidad, empezaron a aparecer algunos casos graves, de una patogenicidad desconocida, más violenta que el sarampión. Ya en junio, se puede encontrar algún informe médico militar que describe «neumonía fulminante con pulmones hemorrágicos, fatal en 24-48 horas». Por otra parte, en Louisville, Kentucky, observaron que las muertes no eran tan raras, y más raro todavía era que el 40% de los fallecidos estaba en el grupo etario de 20 a 35 años, algo absolutamente extraordinario.

En agosto, aparentemente la enfermedad desapareció, tanto que el 10 de agosto un comandante británico afirmó que la epidemia había terminado y el 20 de agosto una revista médica afirmaba que la epidemia de gripe «había desaparecido completamente».

La segunda onda

Comenzó con la llegada del otoño en el hemisferio norte, extendiéndose con rapidez devastadora y triplicando las tasas de mortalidad precedentes, hasta su declinar hacia fin de año. Produjo cientos de millones de personas afectadas y millones de muertes.

La segunda onda explotó con fuerza, de forma inesperada. En Camp Devens, un gran campo militar al noroeste de Boston, con más de 45.000 soldados, en un solo día se diagnosticaron 1.543 enfermos de gripe. El 22 de septiembre, el 20% del campamento estaba enfermo, y de ellos el 75% necesitó hospitalización. El

24 de septiembre 342 soldados fueron diagnosticados de neumonía. El 26 de septiembre los sanitarios estaban tan sobrepasados en su trabajo, con muchos de ellos afectados, que decidieron no admitir más enfermos, aunque estuvieran muy graves.

La presentación clínica de la enfermedad era también de extrema gravedad. El Dr. Roy Grist, médico militar del hospital de Camp Devens, cerca de Boston, describió: «Comienzan con lo que parece una gripe normal y, cuando van al hospital, desarrollan el tipo de neumonía más grave que hemos visto nunca. A las dos horas de su admisión, presentan las manchas de Mahogany, manchas de color caoba indicativas del comienzo de la cianosis, en las mejillas y pocas horas después aparece ya la cianosis, la cual empieza en las orejas y se extiende por toda la cara, de tal forma que es difícil distinguir los hombres de color de los blancos [...]. Es solo cuestión de pocas horas hasta que llega la muerte [...]. Es horrible... caen como moscas [...]. Tenemos, como media, 100 defunciones por día [...]. Neumonía significa, en prácticamente todos los casos, la muerte» (Grist, 1979).

Charles-Edward Winslow, profesor de Yale y famoso epidemiólogo escribió: «Hemos tenido muchos casos de personas totalmente sanas que en 12 horas han fallecido» (Winslow, 1943). El *JAMA (Journal of the American Medical Association)* describió casos de muertes a las pocas horas de infectarse: «Una persona fuerte mostró los primeros síntomas a las 4:00 de la tarde y a las 10:00 de la mañana siguiente había fallecido».

Durante los meses de octubre y noviembre la situación se generalizó a todos los campamentos militares, así como a la población civil. El hacinamiento en los hospitales era tal que se puede afirmar que prácticamente llegó a no disponerse de ningún cuidado médico. Los más afectados eran adolescentes y adultos jóvenes.

El virus reapareció con rapidez, de septiembre a diciembre, por todo el mundo, de Boston a Bombay, China, India, Filipinas, de Europa a Australia, África y América, y siempre con ese carácter de gravedad inusitada, produciendo de un 10% a un 20% de neumonías de todas las personas afectadas. Pero al final se admitió: **era «influenza, solo influenza»**.

La tercera onda

La gripe volvió ese invierno y se mantuvo hasta la primavera de 1919, produciéndose la mitad de las muertes en el grupo de edad de 20 a 40 años.

En esos momentos la mayor parte de los laboratorios estaban ocupados investigando la causa de la epidemia y en la búsqueda de remedios. Desafortunadamente trabajaban sobre el llamado bacilo de Pfeiffer, el bacilo de la *influenza*, tratando de producir antisueros, con la idea de que pudieran servir como antídoto frente a la enfermedad. Sin embargo, disponían de pocos recursos y personal, pues el mayor esfuerzo se dedicaba a los gases de guerra, la prevención de la infección de las heridas del combate o la investigación sobre la fiebre de las trincheras, enfermedad infecciosa producida por *Rickettsia quintana* transmitida por un piojo del cuerpo (*Pediculus humanus*). Se presentaba con fiebre, dolor de cabeza, dolores musculares y articulares y brotes de lesiones cutáneas. La fiebre solía recurrir a intervalos de 4-5 días y solía durar unos dos meses. Por ello, aunque no presentaba gravedad, suponía un problema importante para la marcha de la guerra al mantener fuera de sus puestos de combate a grandes contingentes de tropas. Fue descrita en 1915 y supuso un gran problema sanitario durante la Primera Guerra Mundial.

Como consecuencia de la epidemia, la gripe se hizo enfermedad de declaración obligatoria por parte de los médicos y los servicios de salud pública. En esa época la Administración Wilson creó la Food Administration para el control y distribución de alimentos, que con el tiempo se transformaría en la Food and Drug Administration (FDA), esto es, el organismo oficial americano para el control de alimentos y medicamentos. Creada como organismo federal para vigilar y hacer cumplir la «Federal Food, Drug and Cosmetic Act» de 1938, tras la trágica muerte de 73 personas que habían tomado un medicamento conocido como «elixir sulfanilamida».

El 29 de diciembre de 1919, moría en Oxford a consecuencia de la gripe sir William Osler, uno de los famosos cuatro médicos que había creado la Escuela de Medicina de Johns Hopkins y uno de los clínicos más importantes en la historia de la medicina. Otras numerosas personalidades fallecieron durante la pandemia, entre

ellas el famoso pintor Edward Munch, que elaboró un autorretrato, documentando gráficamente su enfermedad (**Figura 10**).

Impacto de la pandemia

No hay duda de que la pandemia de gripe de 1918-1919 constituye, en términos de muertos, el mayor impacto demográfico que ha sufrido la humanidad, por su distribución mundial y, sobre todo, por la rapidez con que se produjo. Las causas de tan alta mortalidad han sido discutidas a lo largo de los años, no existiendo ninguna explicación convincente. Se han esgrimido hipótesis tales como las pri-



Figura 10. Autorretrato de Edvard Munch, fallecido por la gripe española. 1919. Nasjonalmuseet, Oslo. The New National Museum, el mayor museo de arte de los países nórdicos, abierto en 2012. Fuente: Wikipedia.

vaciones producidas por la guerra, pero la mortalidad fue similar en zonas que no estuvieron comprometidas en ella. Otra teoría aboga por la cooperación entre la infección viral y una sobreinfección bacteriana. Una tercera habla de una respuesta inmune masiva, ante la presencia de antígenos nuevos. En fin, podemos concluir que situaciones similares a la segunda y tercera hipótesis se han producido en otras epidemias, sin las consecuencias fatales de la gripe del 18. En la **Figura 11** se representa la pirámide de población de Alemania para el año 1939, observándose el impacto de la gripe de 1918.

En cuanto a la etiología del proceso, la observación más certera fue la de J.S. Koen, un veterinario, responsable del control del cólera porcino en Iowa. En el otoño de 1918 y la primavera de 1919 realizó unas observaciones de gran trascendencia al describir la íntima relación entre la enfermedad en los cerdos y en el hombre, escribiendo:

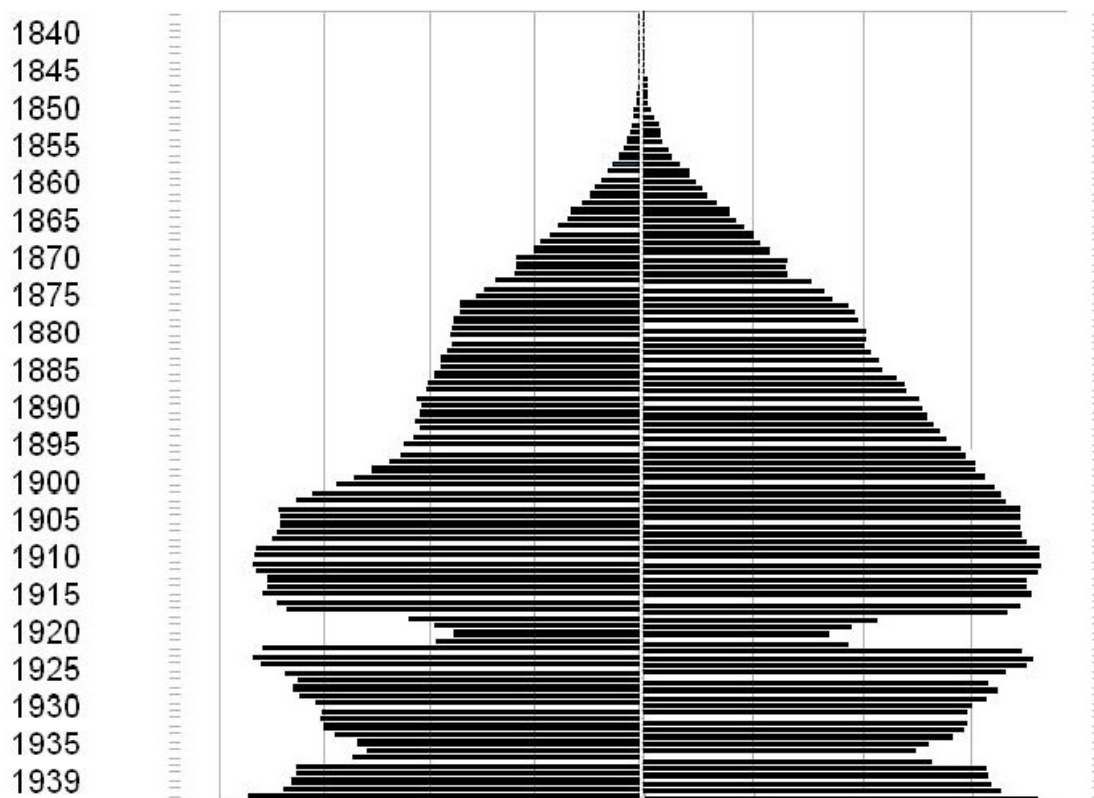


Figura 11. Pirámide de la población alemana en 1939. Bajada por la Primera Guerra Mundial y la gripe de 1918.

Fuente: Wikipedia Commons.

«La similitud de la epidemia entre las personas y los cerdos es tan grande, las descripciones tan frecuentes, que un brote en la familia va seguido de otro entre los cerdos y viceversa, mostrando una coincidencia tal que sugiere una estrecha relación entre los dos procesos.»

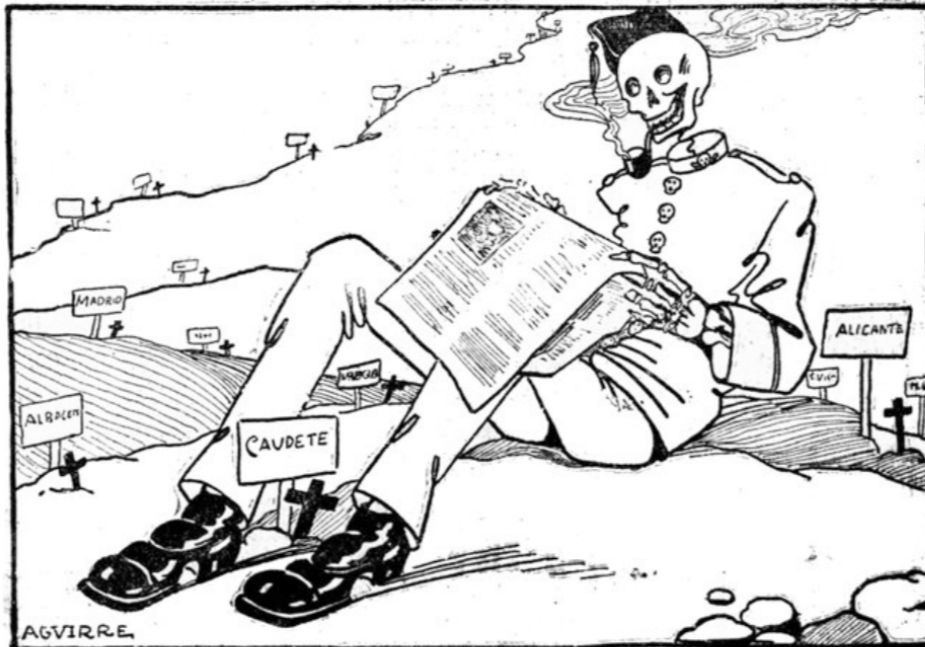
Koen, 1919

Un avance importante fue conseguido por Richard Shope, veterinario del Instituto Rockefeller de Investigación Médica, al demostrar que la gripe del cerdo estaba producida por un virus, actuando en sinergia con *Haemophilus influenzae*. En 1930 fue capaz de transmitir la enfermedad de cerdo a cerdo a través de exudados filtrados, procedentes de cerdos que padecían la enfermedad (Shope, 1931).

La gripe en España

Durante las fiestas de San Isidro, en mayo de 1918, comenzó a percibirse en Madrid una dolencia similar a la gripe pero, aparentemente, muy leve (*ABC*, 22 de mayo de 1918), que de forma humorística fue denominada «soldado de Nápoles», tomando el nombre de una zarzuela popular en la época, *La canción del olvido*, estrenada en Madrid, con gran éxito, en el Teatro de la Zarzuela, el 1 de marzo de 1918 (libreto de Federico Romero Sarachaga y Guillermo Fernández-Shaw Iturralde y música del maestro José Serrano) (**Figura 12**), dado que tanto la gripe como la canción eran «muy pegadizas». Fue también objeto de numerosas caricaturas, haciendo referencia a los científicos más importantes de la época, como el famoso Dr. Ruiz Falcó, del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII (**Figura 13**). Su origen se atribuyó popularmente a las causas más peregrinas: «Que si la remoción del suelo para las obras del Metropolitano y del alcantarillado, que si las harinas llegadas desde América, que si la goma de los sellos, que si los gases venenosos y el cañoneo de la guerra, que si la aspirina de Bayer, considerada “un invento diabólico de los alemanes para envenenar a toda la humanidad”» (Beltrán Moya, 2006). Sin embargo, la enfermedad produjo más de 200.000 muertes, aproximadamente el 1% de la población.

ÚLTIMA HORA



Sigue presentándose con carácter benigno. Faltan cementerios.

Figura 12. El «soldado de Nápoles» (metáfora de la gripe española en España). Artista: Lorenzo Aguirre. *El Figaro*, 25 de septiembre de 1918. Fuente: Wikipedia Commons.

LA FIEBRE DE LOS TRES DÍAS

SE TRATA DE UNA EPIDEMIA DE "GRIPPE"

En el Instituto Nacional de Higiene se comprueba la existencia del bacilo de Pfeiffer entre los atacados

LOS BIÓLOGOS.—¡Anda, precioso!... ¡Dinos quién eres!

Figura 13. Biólogos españoles ante el microbio de la gripe española. Luis Bagaría. *El Sol*. Creado el 7 de junio de 1918. Hace mención al Dr. Ruíz Falcó, famoso microbiólogo del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII. Fuente: dominio público.

No obstante, hubo –como ahora– opiniones discrepantes y negacionistas. El obispo de Zamora, Alvaro Ballano, dijo: «El mal que se cierne sobre nosotros es consecuencia de nuestros pecados y falta de gratitud, y por eso ha caído sobre nosotros la venganza de la justicia eterna» (<https://elpais.com/ciencia/2020-03-21/1918-la-otra-gran-epidemia-que-no-nos-tomamos-en-serio.html>).

A pesar del deficiente funcionamiento del sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO, instaurado años antes, Real Decreto de 31 de octubre de 1901), se conoce que para el mes de junio la enfermedad se había propagado por todo el país.

Como es conocido, la epidemia presentó tres ondas: la primera, la de primavera, durante los meses de mayo-junio de 1918; la segunda, la de otoño, agosto-diciembre de 1918; y la tercera, la de invierno, enero-abril de 1919, como se muestra en los mapas tomados de Chowell y colaboradores (Chowell *et al.*, 2014) (**Figura 14**).

Entre las medidas preventivas más extendidas figuró el uso de mascarillas, como en el resto de los países del mundo. Como hemos comentado, su uso se recomendó por el famoso cirujano Dr. Jan Mikulicz-Radecki en 1897 a raíz de la descripción de las gotitas de Flügge (microgotas que se producen con las exhalaciones y que pueden mantenerse en el aire; se describen con mayor detalles en la sección 5.2 al referirnos a la transmisión del SARS-CoV-2 (**Figura 15**). Sin embargo, la idea más defendida fue el uso de una vacuna, como abogaba el director general de Sanidad, Martín Salazar. Ahora bien, dado el desconocimiento de la etiología y las distintas bacterias aisladas, se prepararon diversas vacunas, que contenían neumococos, estreptococos y *Micrococcus catarrhalis* (Chicote, del Laboratorio Municipal de Madrid), neumococo (Pesset, Rincón y Colvé, del Instituto Provincial de Higiene de Valencia, dirigidos por Ferrán, a la sazón delegado del Gobierno), neumococos, estreptococos, meningococos y bacilos de Pfeiffer (Salvat Navarro, catedrático de Higiene de la Facultad de Medicina de Sevilla) o neumococos, estreptococos, estafilococos y bacilos pseudodiftéricos (Ricardo Moragas, Barcelona) (Porrás Gallo, 2020).

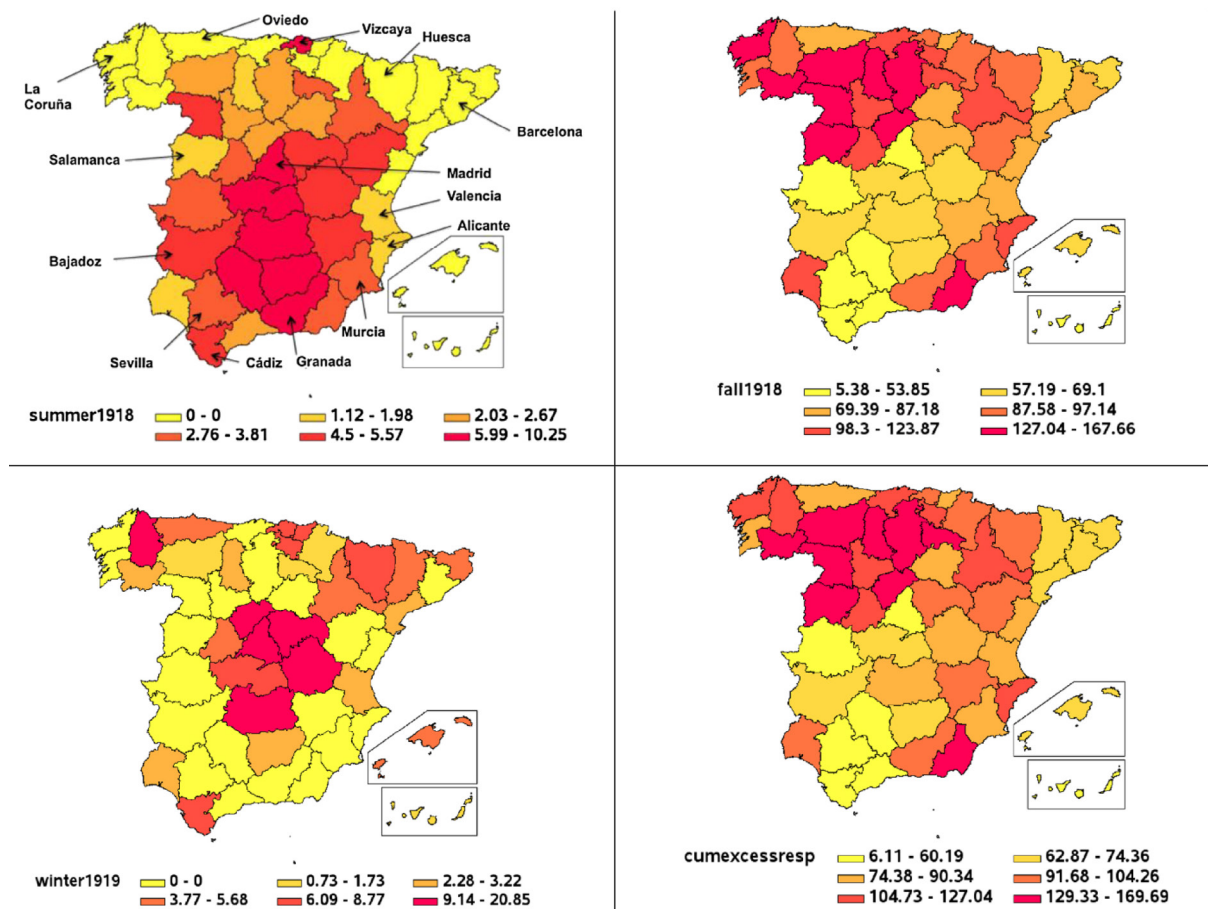


Figura 14. Mapas de tasas de sobremortalidad por 100.000 habitantes que muestran las tres oleadas, de primavera (mayo-junio de 1918), otoño (agosto-diciembre de 1918) e invierno (enero-abril de 1919), así como el total acumulado para toda la pandemia.
Fuente: Chowell *et al.*, 2014 (artículo de acceso libre).

Aislamiento del virus

A pesar de los avances consignados, la etiología de la gripe humana seguía siendo un misterio hasta que, en 1933, Wilson Smith, Christopher Andrewes y Patrick Laidlaw, del National Institute for Medical Research (NIMR) de Londres, aislaron el virus en hurones que habían sido inoculados con secreciones nasofaríngeas de pacientes humanos. De hecho, el primer virus que infectó al primer hurón provenía de la garganta del mismo Andrewes, pero se perdió el experimento y el virus que finalmente aislaron procedía de gargarismos de Wilson Smith, por lo que al principio se denominó WS. La utilización de hurones fue casual, ya que se habían adquirido para estudios sobre el moquillo del perro, y por eso estaban disponibles



Figura 15. Cartel producido por Alberta's Provincial Board of Health alertando a la población de la epidemia de gripe de 1918. Da información sobre la gripe española y proporciona instrucciones de cómo hacer mascarillas (circa 1918). Fuente: Wikipedia Commons.

en el laboratorio. Un año después describieron el cultivo del virus en ratones, embriones de pollo y cultivo de tejidos. Conviene recordar el papel de los técnicos de laboratorio, como Den Busby, que entró con 15 años al laboratorio de Andrewes en el NIMR como «chico de laboratorio», ya que no existían los técnicos de laboratorio («la palabra no se había inventado todavía», «para hacer lo que los jefes mandarían», «existía una diferencia tremenda entre el *technical staff* y el *scientific staff*», «si entrabas en el ascensor con un cubo y entraba un jefe, tu tenías que salirte»). Busby recuerda que 15 años después, ya con 30, sir Christopher Andrewes se refería todavía a él como su *lab-boy*: «No me importaba», pero «*Good Lord, I'm still only his lab-boy*». Estas y muchas más vivencias de clasismo están magistralmente descritas en un delicioso artículo sobre los técnicos de laboratorio de mediados del siglo XX en la investigación médica británica escrito por E.M. Tansey en 2008 y en otro de Michael Bresalier, publicado en *The Guardian* en 2013 (Tansey, 2008; Bresalier, 2013; véase también Andrewes, 1967).

Los avances se sucedieron con rapidez, especialmente a partir de 1941, cuando George Hirst descubrió la capacidad del virus para aglutinar hematíes de pollo, lo que permitió cuantificarlo y medir la inmunidad por medio de la capacidad del suero del paciente convaleciente para inhibir la hemaglutinación producida por una cantidad definida del virus (Hirst, 1941; McClelland y Hare, 1941). A partir de este momento, fue posible el desarrollo de vacunas frente a la enfermedad (Smith *et al.*, 1935).

En años sucesivos se identificaron los virus gripales tipos A, B y C, sugiriéndose el tipo A como probable causante de las epidemias y pandemias a lo largo de la historia. Se observaron las partículas virales al microscopio electrónico y se identificaron los dos antígenos de superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (N), como los antígenos de «entrada» y «salida», respectivamente, de la célula. Tanto las hemaglutininas como las neuraminidasas se han designado a lo largo de su evolución con números que las identifican. Así, al virus de la gripe del 18 se lo designa como virus A (H1N1), y los números van a ir cambiando a medida que aparecen nuevos virus.

Hasta este momento se han descrito un total de 18 hemaglutininas y 11 neuraminidasas del virus, según han publicado Florian Krammer y colaboradores, de la Universidad de Recursos Naturales y Ciencias de la Vida de Viena, cada una de ellas sometida a mutación continua que subyace al proceso de deriva antigénica (Kramer *et al.*, 2018). Estas dos glicoproteínas se pueden agrupar dando lugar a 198 combinaciones posibles. A la vista de los datos moleculares acumulados hasta ahora, resulta de gran ingenuidad la propuesta de finales de la década de los años setenta del siglo XX en el comienzo de las técnicas de recombinación de ADN *in vitro*, que afirmaba que se dispondría de una batería de genes, tanto de hemaglutinina como de neuraminidasa clonados, cuya expresión permitiría obtener un antígeno efectivo como vacuna, a elegir según el virus circulante en cada temporada. Aunque suene tremendamente inocente, un error parecido se está cometiendo con algunos de los diseños de vacunas para prevenir la COVID-19. La capacidad de variación de los virus ARN ha sido tradicionalmente subestimada, como comentaremos **más adelante** al referirnos al coronavirus causante de la COVID-19. Volviendo a la gripe, el virus se encuentra constituido por partículas generalmente esfé-

ricas con los dos antígenos mencionados en la superficie del virión y con seis en su interior, estando constituido hoy genéticamente por ocho fragmentos de ARN que corresponden con los siguientes genes: *PB2*, *PB1* y *PA*, que codifican por las polimerasas, *HA* y *N*, que codifican por los antígenos de superficie, hemaglutinina y neuraminidasa, ya mencionados; *NP*, nucleoproteína; *M*, matriz y *NS* no estructural. Es interesante destacar que mediante las modernas técnicas de biología molecular se ha podido recrear el virus de la pandemia de 1918 a partir de muestras de pacientes fallecidos en esa época y conservados congelados, bajo los hielos de Alaska, según han descrito David Morens y colaboradores (2009).

Variabilidad genética

Los virus de la gripe, como todos los virus cuyo material genético es ARN, experimentan una gran variación a medida que se replican. Al hacerlo, la copia de su ARN incorpora errores que constituyen lo que conocemos como mutaciones. Cuando estas son incompatibles con la vida del virus las denominamos *letales* y el virus no sobrevive. Sin embargo, muchas mutaciones son compatibles con su viabilidad y se perpetúan como cambios en el genoma que pueden afectar a algunas propiedades del virus. De esta forma, el virus va cambiando a lo largo del tiempo, y de ahí que, dado que una parte de las mutaciones afectan a los determinantes antigénicos, cada dos o tres años deban actualizarse las vacunas, incorporando las nuevos variantes que han aparecido como consecuencia del acúmulo de mutaciones o de reordenamientos génicos. **Cabe destacar que la frecuencia con la que se producen mutaciones en los virus con ARN es de promedio millones de veces superior a la frecuencia con la que ocurren en nuestro ADN celular. No se han encontrado excepciones a esas elevadas tasas de error entre las numerosas familias de virus con ARN estudiadas hasta ahora** (Domingo, 2020).

Otro mecanismo de producción de cambios, de importancia epidemiológica, como recogíamos en una publicación reciente (Nájera, 2009), es la redistribución de fragmentos o genes, intercambio de los mismos entre virus provenientes de distintas especies animales. Por este mecanismo de incorporar algunos genes animales, especialmente la hemaglutinina y la neuraminidasa, en los virus humanos van a

aparecer virus con características diferentes que han sido responsables de distintas pandemias a lo largo de la historia: la gripe asiática en 1957, la gripe de Hong-Kong en 1968 y la gripe H1N1 en 2009.

La pandemia de 1957: la gripe asiática

En 1956 se estableció que los virus productores de la peste aviar, la gripe del pato, la gripe del caballo y la gripe del cerdo estaban antigénicamente relacionados con los virus de la gripe A humana.

En febrero de 1957 se describió la aparición de un nuevo virus en la provincia china de Kweichow, el cual se difundió rápidamente por el mundo a través de dos vías: hacia el oeste, mediante el Transiberiano a la Rusia europea, y por el mar de Hong-Kong a Singapur y Japón. Alcanzó la India en el mes de mayo, Europa occidental en junio, África, Australia y EE.UU. en julio y el Reino Unido en septiembre, extendiéndose por todo el mundo en nueve meses.

Hasta la aparición de esa nueva epidemia, el virus circulante era el de la gripe de 1918, A(H1N1), pero en 1957, mediante una reagrupación de segmentos genómicos entre esa cepa del 18 y una cepa aviar, se incorporaron a la cepa humana tres genes nuevos procedentes de aves: la hemaglutinina, la neuraminidasa y un gen interno, el *PB1*, denominándose al virus de la gripe asiática como A(H2N2), el cual circuló hasta la aparición de un nuevo virus en 1968.

La pandemia de 1968: la gripe de Hong-Kong

En 1968 se aisló una cepa en la ciudad de Hong-Kong, cuyas características antigénicas diferían de las de los virus previamente circulantes A/Asia/H2N2 y que se denominó A/Hong-Kong/H3N2, ya que, sobre el virus asiático previamente circulante, había incorporado dos segmentos genómicos procedentes de aves, la hemaglutinina y un gen interno, el de la polimerasa *PB1*. Lo importante era la incorporación de un nuevo gen HA de origen aviar, que codifica el principal determinante

antigénico del virus y frente al que la población no había generado anticuerpos y la vacuna previa no servía. El nuevo virus H3N2 se difundió ampliamente por el mundo, constituyendo una nueva pandemia, que no obstante no tuvo una gran repercusión al haber cambiado únicamente uno de los dos antígenos de superficie, manteniendo sin embargo la neuraminidasa.

Respuesta a las pandemias modernas

Con objeto de establecer una vigilancia activa de las variaciones que pudieran experimentar los virus de la gripe y disponiendo ya de los elementos diagnósticos necesarios, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1948 una red internacional de laboratorios con capacidad para aislar el virus de la gripe e identificarlo, así como medir la inmunidad en la población. Fueron 110 centros en 83 países, denominados Centros Nacionales de Gripe, con cuatro Centros Colaboradores de la OMS para Referencia e Investigación en estos virus, situados en Melbourne (Australia), Londres (Reino Unido), Tokio (Japón) y Atlanta (EE.UU.), los cuatro centros más avanzados del mundo en investigación en este tipo de virus. Los virus aislados en cualquier laboratorio nacional se enviaban a estos centros internacionales para ser comparados con las cepas previamente conocidas, determinando sus diferencias y, de acuerdo con los resultados, recomendar a la OMS su inclusión en las vacunas para la próxima temporada gripal. En España, Florencio Pérez Gallaardo puso en marcha el primer Centro Nacional de Gripe, del que uno de nosotros (Rafael Nájera) se hizo cargo. Años después se desarrollaron otros centros en Barcelona (Pumarola) y Valladolid (Rodríguez Torres).

La pandemia A (H1N1), H1N1 pdm (pandemic) o S-OIV (swine-origin pandemic influenza A [H1N1] 2009 virus)

En la inicialmente temida pandemia de 2009, el primer caso parece haberse presentado el 11 de marzo de 2009 en Ciudad de México. Ya hacia finales de ese mes y los días 1 y 2 de abril, apareció en algunos periódicos (*La Jornada* y *Proceso*), ambos de Veracruz, información sobre la existencia de una misteriosa enfermedad

respiratoria, similar a la gripe, en la ciudad de La Gloria (estado de Veracruz) desde principios de marzo y que estaba afectando al 60% de la población y que podría haber producido la muerte de dos bebés. Se atribuyó su posible origen a las Granjas Carroll, explotación americana de porcino, calificada como la mayor del mundo, con una producción de un millón de animales por año. A partir del 7 de abril, Celia Alpuche, directora del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) de Ciudad de México, informó de que en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la misma ciudad se habían diagnosticado varios casos de neumonías graves en adultos jóvenes, interpretándolo como una prolongación de la temporada gripal, con una proporción alta de gripe B, sin concederle importancia.

El 10 de abril la Red Global de Alertas en Salud Pública canadiense declara a la OMS la existencia de enfermedad respiratoria en Veracruz, lo cual es seguido por otras declaraciones de la Red de Alertas y Respuesta de Brotes de la OMS, la Oficina Sanitaria Panamericana (OPS) y el Ministerio de Sanidad de México. Estos informes no se reflejaron en los medios de comunicación de lengua inglesa hasta el 21 de abril, después de que se publicara por el CDC en el *MMWR (Morbidity Mortality Weekly Report, Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad de EE.UU.)* el día 14 que a dos niños hospitalizados en San Diego (California), ninguno de los cuales había tenido contacto con cerdos, se les había diagnosticado un virus gripal A(H1N1).

A partir de ahí el virus se fue difundiendo, extendiéndose por todo el mundo. Sin embargo, la mayoría de los casos se presentaron como una enfermedad respiratoria transitoria, con pocas complicaciones, similar a la gripe estacional, con tos, dolor de garganta, rinorrea, dolor de cabeza y mialgias, pero con la particularidad en este caso de que un 40% presentaron vómitos y diarrea, lo que no es típico de la gripe estacional, y que un 60% de los casos se presentaron en menores de 18 años.

El virus causante de la pandemia gripal H1N1, como hemos publicado (Nájera, 2009), se produjo por el intercambio de segmentos genéticos procedentes de cuatro cepas de origen animal: dos porcinas, una aviar y otra humana, según describieron Vladimir Trifonov y colaboradores (2009).

Así como Smith y colaboradores (2009), que estudiaron la evolución temporal de las cepas aludidas, desde antes de 1979, evidenciando que las incorporaciones génicas del virus del 2009, según hemos mencionado, habían incorporado genes procedentes de cuatro cepas parentales. De esta forma se originó el complejo virus de 2009 que incorpora los genes *PB2* y *PA* aviáres de EE.UU., el *PB1* de la gripe estacional humana y los *H*, *NS* y *NP* de la gripe porcina clásica (EE.UU.), formando una triple combinación de segmentos que luego incorporó los genes *N1* y *M* de la gripe porcina euroasiática, formando una cuádruple combinación en el virus pandémico H1N1.

Como hemos analizado, la capacidad de estos virus para mutar y recombinarse es enorme, dejando abiertas las puertas a nuevas posibilidades de variación. Esto justifica ampliamente las medidas adoptadas por la OMS y las autoridades sanitarias nacionales, ante la incertidumbre de la posible evolución de una pandemia. Cabe insistir en la compatibilidad entre los distintos mecanismos de variación genética, de suerte que la constelación de cambios moleculares que confluyen en el éxito de un virus pandémico puede a veces ser difícil de precisar.

Afortunadamente, la evolución de la pandemia de 2009 fue favorable, presentando caracteres de gran benignidad a la vez que una altísima transmisibilidad. Esto no excluye que, como en la gripe del 18, no pudiera originarse una segunda onda con mayores caracteres patogénicos. De ahí que las autoridades sanitarias americanas recomendaran una amplia vacunación de cara a esa posible nueva invasión.

Por otra parte, y para finalizar, considerar que si bien el virus varía y sus segmentos genómicos se intercambian con gran facilidad, hoy día, en contraposición a hace unos años, en que no se disponía más que de los datos clínicos y de mortalidad y posteriormente de los datos de laboratorio, disponemos del análisis que aporta a la epidemiología la biología molecular. Ello se ha establecido como una nueva «epidemiología molecular» que nos permite, como hemos visto, analizar el origen y la evolución de las epidemias con un nivel de precisión desconocido previamente. **Como contraste al conocimiento que podemos adquirir sobre un virus patógeno una vez ha sido identificado, se da una permanente incertidumbre sobre dónde y cuándo surgirá una nueva enfermedad vírica y la naturaleza del agente res-**

ponsable. Como analizaremos en el capítulo **Enfermedades emergentes como nueva disciplina científica**, ello se debe a los múltiples factores que influyen en la emergencia de nuevos virus y reemergencia de virus conocidos, no solo los gripales (los expertos esperaban un nuevo virus de la gripe en el Sudeste Asiático y surgió en Norteamérica en 2009), sino otros sobre los que sabemos mucho menos.

EL VIH-1 Y EL SIDA

Si todas las epidemias han conllevado un componente de discriminación hacia los afectados, la aparición del SIDA en homosexuales masculinos y, posteriormente, su detección en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) –hoy denominados personas usuarias de drogas (PUD)–, acentuó la discriminación, ya que la enfermedad afectaba a personas que la sociedad previamente discriminaba y excluía, cuando no perseguía, produciéndose situaciones de extrema gravedad, llegando a sufrirla los hijos de los UDVP (Allen, 2000) (**Tabla 1**).

TABLA 1. INFECCIÓN POR VIH, ENFERMEDAD, SIDA

Una enfermedad de transmisión...	Sexual Sanguínea Perinatal
Un problema social	Discriminación a HSH, PID Discriminación por la enfermedad Sexo: violencia de pareja, dominación-sumisión Uso de drogas por vía parenteral
Un problema económico	Costes de diagnóstico Costes de tratamiento Costes de prevención

HSH: hombres que tenían sexo con hombres; PID: personas que se inyectan drogas

Los problemas sociales que originó, y que todavía continúan en determinados países, fueron de enorme importancia en el medio laboral, en escuelas, alojamientos, seguros, etc., produciendo como reacción un resurgir del movimiento gay, el cual, a través de su lucha decidida, fue conquistando su reconocimiento como colectivo y la disminución de los niveles de discriminación.

Situación en el mundo

Al cierre por ONUSIDA de las cifras de VIH/SIDA correspondientes a 2019, se estimó que vivían en el mundo 38 millones de personas infectadas por el VIH-1 y que 32,7 millones habían fallecido desde el comienzo de la pandemia; en total se habían infectado unos 76 millones de personas (entre 56 y 100 millones) (ONUSIDA, 2020).

La epidemia sigue progresando, habiéndose producido durante 2019 casi dos millones de infecciones y unos 700.000 fallecimientos.

Afortunadamente, a pesar de esta trágica situación, en los últimos años ha mejorado mucho el diagnóstico y tratamiento de una gran proporción de los pacientes. Pero, sin embargo, solo el 80% de las personas que vivían con VIH-1 conocían que estaban infectadas, lo cual indica que unos 8 millones no lo sabían, incluso, después de 40 años del comienzo de la pandemia. Por otra parte, según ONUSIDA, de los 38 millones de personas que viven infectadas por el VIH-1, 25 millones tienen acceso al tratamiento, lo que a su vez revela que 13 millones no disponen del mismo a pesar de todos los programas diseñados para alcanzar el objetivo y las repetidas promesas de conseguirlo a través de ONUSIDA, OMS, el G-8, Fondo Global, PEPFAR y otras organizaciones, reiteradamente expuestas el 1 de diciembre de 2019 con ocasión del Día Mundial del SIDA.

Es interesante recordar que hace cinco años, con motivo de ese día, los propios Institutos Nacionales de Sanidad de EE.UU. emitieron el siguiente mensaje: «En este Día Mundial del SIDA hay un gran optimismo, ya que sería posible acabar con la pandemia del VIH/SIDA, pero para conseguirlo debemos tener la determinación de aplicar los hallazgos científicos de forma mantenida».

Entre los «10 objetivos» que se habían propuesto para el 2015, hoy, cinco años después, podemos decir que no se cumple ninguno: ni hay acceso universal al tratamiento, ni las personas VIH+ tienen cobertura social, ni acceso a asistencia sanitaria básica, ni apoyo en numerosos países, a pesar de los grandes avances terapéuticos que se vienen produciendo. Los antirretrovirales disponibles actualmente permiten

una reducción significativa de la carga viral en la mayoría de pacientes infectados, por lo que, si su administración se generalizase, rompería una de las vías de transmisión más importantes del virus (programas U=U, *undetectable = untransmissible*, no detectable, no transmisible).

En este sentido es importante destacar también que la Iniciativa 90-90-90 de ONUSIDA y el Fondo Mundial, elaborada tras la XX Conferencia Internacional sobre el SIDA en Melbourne, indicaba que para el año 2020 habría que conseguir que el 90% de los infectados supieran que lo estaban y que, de ellos, al menos un 90% recibieran tratamiento, esto es, 31 millones en vez de los 25 que indica ONUSIDA haber conseguido, y que entre 2020 y 2030 habría que elevar los porcentajes al 95%, con lo que se podría pasar de 2.000.000 a 200.000 infectados por año (véase Iniciativa 90-90-90, 2014).

Estos datos no recogen más que unos pocos ejemplos de lo que supone el «Fast Track Ending the AIDS Epidemic by 2030», que obviamente no se está cumpliendo (véase Fast Track Ending the AIDS Epidemic by 2030, 2014) y, por tanto, es muy improbable que se pueda conseguir, máxime con las distorsiones del sistema sanitario como consecuencia de la irrupción de la COVID-19.

La descripción de la enfermedad y el descubrimiento del VIH-1

La descripción de la enfermedad se debió a la perspicacia y el gran trabajo de investigación clínica de Joel Weisman, confirmado por los hallazgos del inmunólogo Michael Gottlieb, ambos completamente marginados y olvidados. La búsqueda del agente productor de la enfermedad se extendió desde el momento de la descripción de la enfermedad en 1981 hasta 1984, año en el que el grupo francés (Barré-Sinoussi, Cherman y Montagnier), tras intercambio de reactivos y muestras con el grupo americano (Serang, Popovic y Gallo), consiguió demostrar la implicación de un retrovirus como agente etiológico del SIDA (Popovic *et al.*, 1984; Barré-Sinoussi *et al.*, 1983). Conviene anotar que ni Gallo ni Cherman ni los otros colaboradores tuvieron ningún reconocimiento por el descubrimiento. Finalmente se concedió el Premio Nobel a Montagnier y Barré-Sinoussi, en 1988, excluyendo a Gallo y Cherman.

Formas recombinantes en VIH

El retrovirus causante del SIDA tiene una serie de características únicas que le diferencian de la mayoría de virus con ARN como material genético (Figura 16). Posee dos moléculas de ARN en el virión (genoma diploide), a partir de las cuales se sintetiza una copia de ADN mediante la transcriptasa inversa, también denominada retrotranscriptasa. Este ADN se integra en el material genético de las células diana, donde persiste en el tiempo como ADN proviral, multiplicándose entonces solamente con la división celular y con una tasa de variación igual a la de otros genes celulares.

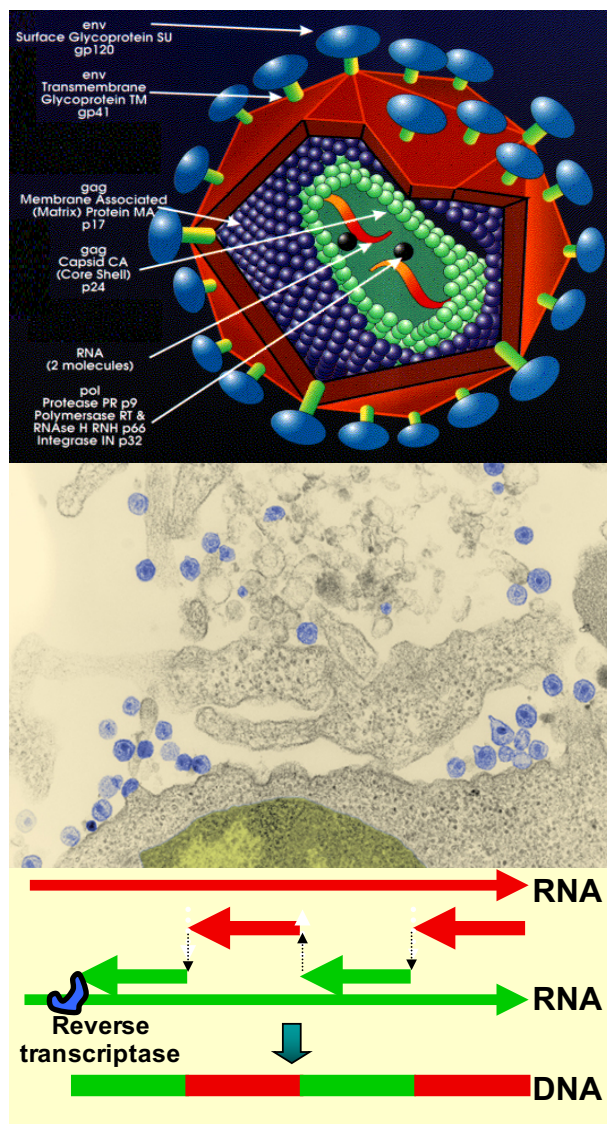


Figura 16. Características únicas del VIH. El virus infecta la célula y se integra en su ADN. Queda latente, con lo que persiste en el tiempo. Puede reactivarse, varía mucho (90 formas recombinantes circulantes [FRCI]) y no hay inmunidad natural. Dinámica viral 10×10^{10} partículas de virus nuevos por día en un individuo infectado.

res, que es millones de veces más baja que la típica durante la replicación de ARN. El ADN proviral puede reactivarse, generalmente en respuesta a estímulos exteriores, expresando ARN y proteínas víricas, que permiten ensamblar nuevas partículas infecciosas. Como sistema ARN posee una gran capacidad de variación a nivel de mutación, dado que la fidelidad de copia de molde de la retrotranscriptasa es tan limitada como la de las replicasas de otros virus ARN. Además, por su mecanismo de replicación, que implica saltos entre moléculas molde, paso obligado del ciclo replicativo del virus, se van a generar **formas recombinantes circulantes (FRC) o únicas (FRU)**. De las 102 FRC descritas, 10 lo han sido por el laboratorio de uno de los autores (Rafael Nájera) (Thomson *et al.*, 2002; Delgado *et al.*, 2002; Nájera *et al.*, 2002). Las FRU son innumerables, ya que se originan, como hemos descrito, también por recombinación, y depende de factores moleculares y epidemiológicos que las FRU se conviertan en FRC, difundándose geográficamente y persistiendo en el tiempo (HIV Sequence Data Base. Los Alamos National Laboratory) (**Figura 17**).

La recombinación es un mecanismo de variación genética que propicia grandes saltos evolutivos, ya que reúne en un mismo genoma dos o más porciones que han podido sufrir una diversificación independiente mediante mutación.

Para que se produzca la recombinación es necesario que los dos virus parentales coinfecten la misma célula en la que intercambian porciones de su material genético. Ello parece poco probable, pero hay evidencia de que puede haber subconjuntos de células dentro de un tejido u órgano que tengan propensión a infectarse múltiples veces, lo que daría una frecuencia de reinfecciones mayor de lo esperable por azar (revisado en Domingo, 2020). La recombinación adquiere su mayor sentido biológico cuando ya se ha producido una diversificación previa de los virus a nivel epidemiológico, dado que se amplían las posibilidades de exploración de nuevos fenotipos. Además, la presencia de mutaciones que distinguen a los virus parentales permite su detección. Un modelo ampliamente aceptado en la actualidad es que formas recombinantes de muchos virus probablemente se estén generando continuamente, pero que solo se detectan aquellas que se producen una vez el virus se ha extendido y diversificado en la población humana. Como veremos en el apartado sobre COVID-19, también en este caso se anticipa que a medida que se expanda la circulación del SARS-CoV-2 se vayan detectando formas recombi-

nantes del virus, al igual que ocurrió con el VIH-1, aunque el éxito evolutivo que puedan tener los SARS-CoV-2 recombinantes es difícil de anticipar.

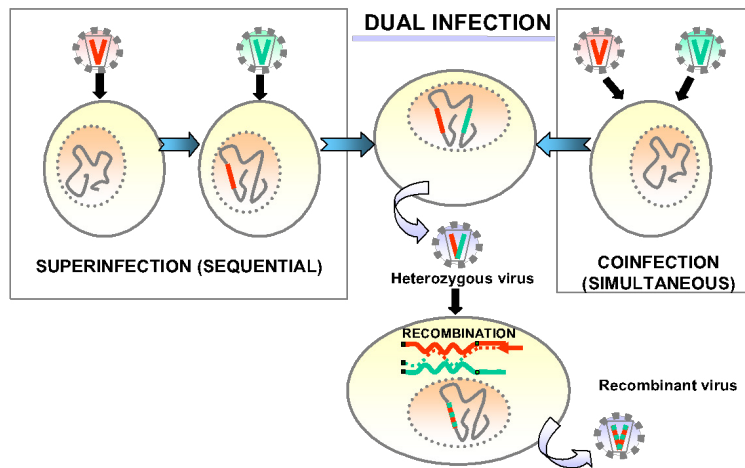
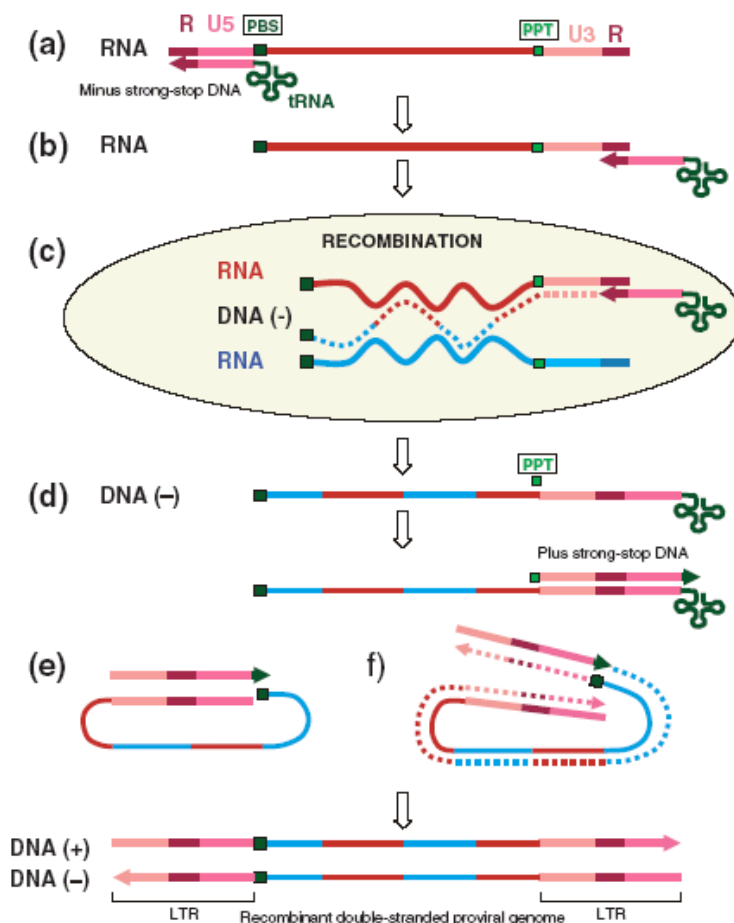


Figura 17. Recombinación genética y su papel en el desarrollo de la pandemia de VIH-1. Arriba: esquema de superinfección o coinfección, que conducen a formas recombinantes reconocibles. Debajo [de (a)-(e)]: saltos de la cadena naciente de ADN para formar ADN proviral recombinante. Fuente: Nájera R, Delgado E, Pérez-Álvarez L, Thomson MM. AIDS. 2002;16:S3-S16.



La situación en España

En 1987 se creó la Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención del SIDA, por un Acuerdo del Consejo de Ministros. Su finalidad fue implementar las medidas de control necesarias con respecto a esta enfermedad.

En España, según las últimas cifras aportadas por el Centro Nacional de Epidemiología, en su última actualización de 30 de junio de 2020 (publicada en noviembre de 2020), «**Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019**» (véase esta referencia en la bibliografía), los casos de SIDA desde el comienzo de la pandemia serían 88.367. Ahora bien, hay que tener en cuenta que desde el año 2014 no se incorporan los datos de la Comunidad Valenciana (10,64% de la población española) y desde 2015 hasta 2018, los correspondientes a Cataluña (16,32%), lo que supone que desde hace 5-6 años no se contabilizan los datos de un 26,96% de la población de España. La razón aportada por el informe es que no ha sido posible incorporar los datos de esas comunidades por «razones técnicas», eufemismo que encubre deficiencias organizativas. Las últimas cifras adolecen también de la falta de los datos correspondientes a 2019 de Cantabria y Asturias y «otras han notificado casos provisionales, [...] debido a la situación de pandemia por la COVID-19». Todo ello, a pesar de su obvia imprecisión, nos retrotraería a niveles de casos de SIDA en España de hace varios años.

En relación a los **nuevos diagnósticos de VIH**, el informe recoge 2.698 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2019, pero dado que no cubre el 100% de la población española hasta el 2013, para el cálculo de las tendencias no se tienen en cuenta los últimos datos sino los comprendidos entre 2010 y 2019, que representan solo el 71,3% de la población, sin Valencia y Andalucía, que se incorporaron en 2012 y 2013 respectivamente. Como puede observarse, hay una estabilización en torno a las 4.000 nuevas infecciones por año desde 2012.

No obstante, se aprecia el aumento en algunas autonomías, como País Vasco, La Rioja, Castilla y León y Murcia, donde las cifras de 2018, a pesar del retraso en la declaración, alcanzan los niveles de 2010, 2011 o 2014. Así, en el País Vasco se registraron 169 casos en 2018 y 142 en 2013, lo que supone un aumento del 20% en

cinco años. En La Rioja fueron 28 casos en 2018 y 15 en 2014, aproximadamente un aumento del 50%. Y en Murcia había 88 casos en 2013 y se registraron 116 en 2018, lo que representa un aumento del 25%. Es ciertamente una situación muy preocupante.

De los 2.698 nuevos diagnósticos realizados en 2019, el 56,6% corresponde a hombres que tenían sexo con hombres (HSH), el 32,3% a transmisión heterosexual y el 2,6% a personas que se inyectan drogas (PID), lo que indica que hoy la transmisión es en un 78,9% por vía sexual.

Un problema importante lo constituye el diagnóstico tardío: un 25,1% con menos de 200 CD4 y un 20,8% con 200-349 CD4, lo que supondría un total de 45,9% con estos criterios. Dado que cada vez se recomienda más un tratamiento más temprano, habría que añadir al menos un 19,7% de los de 349-499 CD4, lo que haría un total de 65,6%.

Por otra parte, habría que incrementar las pruebas de laboratorio para la determinación de anticuerpos que todavía no se realizan con la necesaria amplitud y que condiciona que aproximadamente un 30% de las personas infectadas (serían unas 50.000) no sepan que lo están, disminuyendo su decisión de adoptar medidas preventivas.

Es urgente, desde hace años, reducir estas cifras para tratar de conseguir una prevención eficaz. Ya la Declaración de Melbourne decía: «No dejar atrás a nadie» (véase AIDS, 2014). Todo ello es siempre importante, pero más aún frente a una enfermedad para la que no disponemos de una vacuna.

La situación de la vacuna frente al VIH-1/SIDA

Una vacuna para prevenir el SIDA se viene anunciando desde que se identificó el virus causal en la década de los ochenta. Se han desarrollado a lo largo de los años seis ensayos clínicos de eficacia con diferentes candidatos, de los cuales cinco se consideran un fracaso y el otro, el RV144, famoso por haber descrito una protección

del 31%, ha estado muy cuestionado desde el principio por la forma de evaluar los resultados (**Figura 18**). El último ensayo, el HVTN097 en África del Sur, similar y basado en el RV144 y el HVTN702, ha sido suspendido, pues de entre los 5.400 participantes se presentaron 129 infecciones en los vacunados y 123 en los que habían recibido placebo. En conclusión, podemos resumir que no existe ninguna evidencia de una vacuna eficaz frente al VIH-1 a pesar de ingentes esfuerzos humanos y técnicos. Como es lógico, la investigación sobre el tema continúa y de momento se esperan para este año 2021 los resultados del ensayo Imbokodo y otros de vacunas de mosaico.

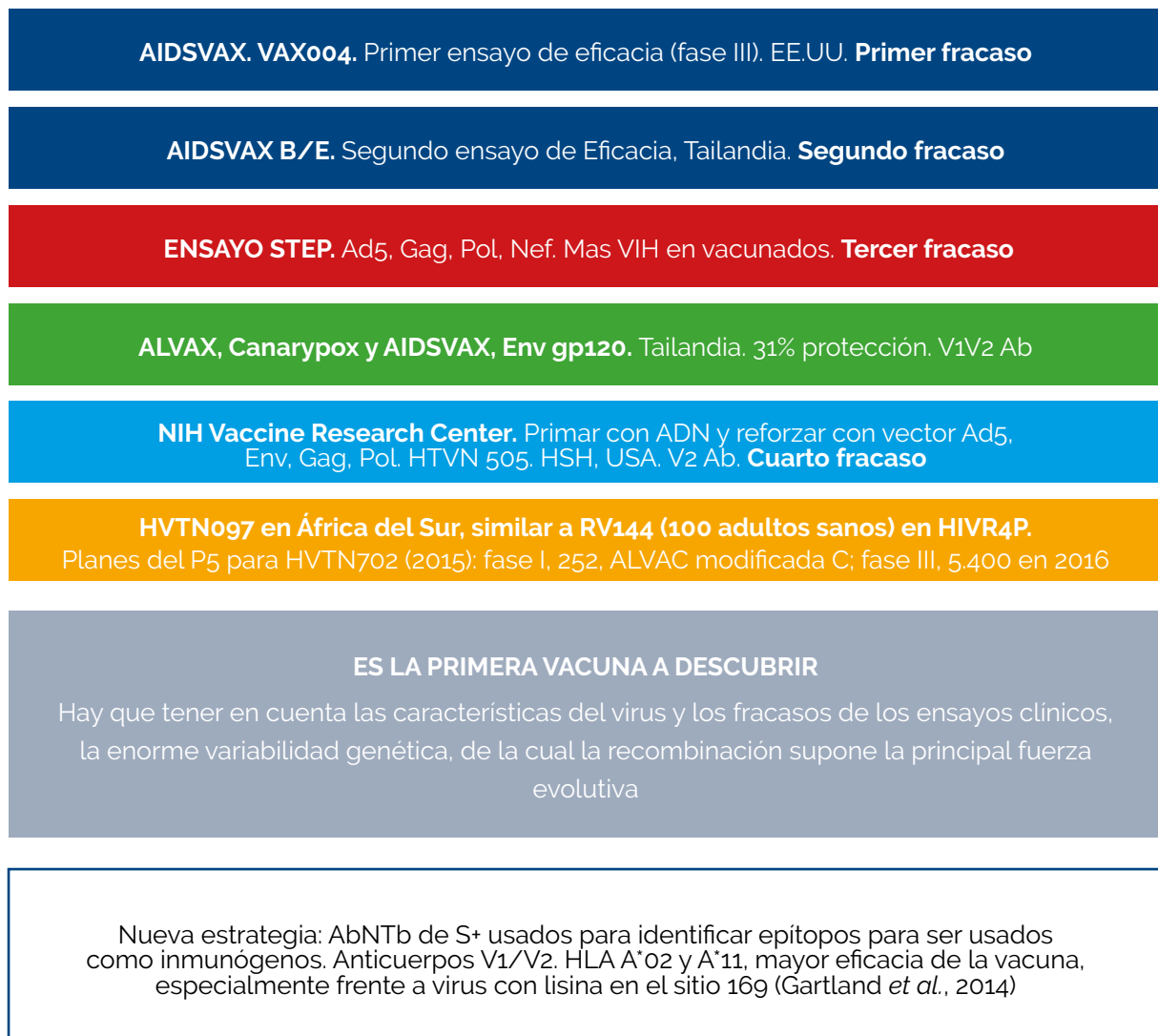


Figura 18. Vacuna frente al VIH. Ensayos de eficacia. Fase III o 2b. 2005-2014/6.

Muy recientemente, se han dado a conocer los resultados de un nuevo ensayo clínico de vacuna frente al VIH, el denominado Imbokodo (Johnson & Johnson, basada en adenovirus 26), comenzado en 2017 y que comprendió 2.600 mujeres de África del Sur y cuatro países vecinos con un nuevo fallo. A pesar de ello se va a continuar un ensayo similar, el Mosaico, que comenzó el 2019 en América y Europa. Los dos ensayos mencionados se basan en cuatro dosis en dos inyecciones diferentes y han sido patrocinados por el NIAID HIV Vaccine Trials Network.

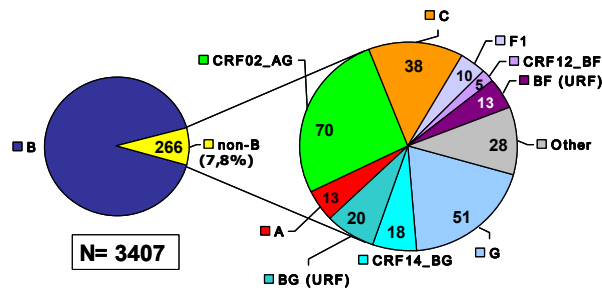
Finalmente, hay que considerar que no conocemos los correlatos de la protección. Sabemos que el paciente presenta una amplia respuesta en anticuerpos y en CTL (linfocitos citotóxicos) y, sin embargo, en ausencia de tratamiento sigue progresando su enfermedad. **Como en otros campos de la ciencia, es necesario un sedimento de conocimientos básicos antes de afrontar una operación de gran envergadura e impacto en salud pública, como es una vacunación masiva.** El desafío de lograr una vacuna eficaz para prevenir el SIDA continúa a la hora de escribir este artículo (ver, por ejemplo, History of HIV Vaccine Research, 2018; López Ángel y Tomaras, 2020).

Sistemas de prevención

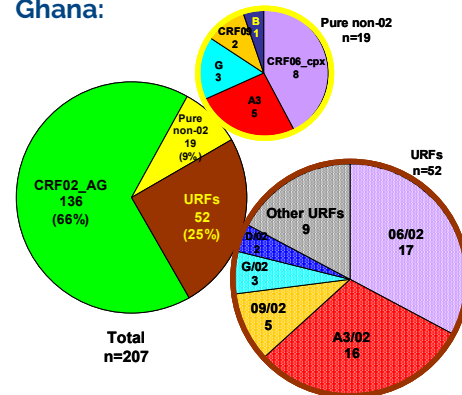
A la luz de todas estas consideraciones es obvio que hay que reforzar el seguimiento de los tipos de VIH-1 y de sus FRC tanto a nivel nacional como internacional, dada la plasticidad genética del virus (ejemplo en la **Figura 19**). Asimismo, resulta necesario reestructurar los sistemas de prevención en orden a disminuir y eventualmente eliminar la transmisión. Los aspectos más importantes se pueden resumir en:

- **Intervenciones sobre la conducta** que afectan a la transmisión sexual (uso del preservativo) y a la transmisión sanguínea (uso de material estéril en personas que se inyectan drogas [PID]).
- **Intervenciones biomédicas**, que afectan a la transmisión perinatal (*screening* de embarazadas y tratamiento correspondiente).
- **Tratamiento de personas VIH+ precozmente** y seguimiento para conseguir niveles de virus indetectables.
- **Profilaxis preexposición** (PrEP) con adherencia.

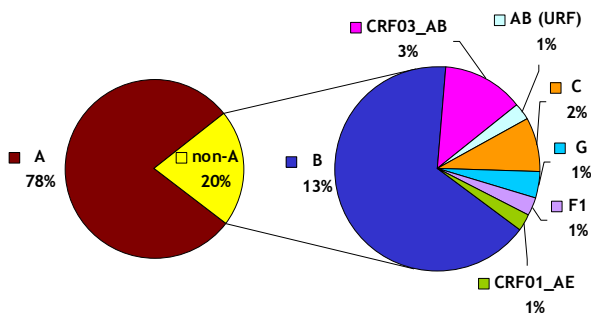
España (Galicia y Euskadi):



Ghana:



Antigua Unión Soviética:



Cuba:

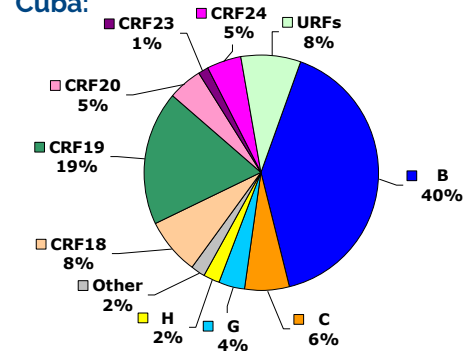


Figura 19. Distribución de formas genéticas del VIH-1 en distintas zonas geográficas.

Recientemente, Raphael Landovitz, director del ensayo, referido por Jon Cohen en *Science*, en mayo de 2020 (Landovitz, 2020), ha comunicado los resultados favorables de cabotegravir en inyección intramuscular (en HSH y mujeres transgénero), una inyección cada dos meses en vez de una píldora diaria; ensayo HTPN083, con 4.500 participantes en 43 lugares de EE.UU., África del Sur, Argentina, Brasil, Perú, Vietnam y Tailandia (seguido de HTPN084 en heterosexuales).

En personas coinfectadas por VIH-1 y tuberculosis, el comienzo del tratamiento antirretroviral dos semanas después del comienzo del tratamiento de la tuberculosis (en vez de 8 semanas) aumenta la supervivencia (estudio CAMELIA en Cambodia).

Hay que tener en cuenta que la conducta humana a veces impone barreras, por lo que la prevención necesita de una acción individual continuada, pero que se ve afectada por el ambiente social y que con frecuencia influye negativamente.

Finalmente, cabe resaltar los problemas derivados de una prevención insuficiente, con una recomendación del *screening* universal para la franja de edad comprendida entre los 15 a los 65 años (véase Routine Universal Screening for HIV, 2019).

En conclusión, en el caso del VIH-1/SIDA a pesar de los enormes avances realizados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, nuestro sistema presenta fallos en los aspectos de salud pública, «epidemiología de suela de zapato»⁵, medidas preventivas y una coordinación más eficaz a nivel de las distintas autonomías y con los grupos sociales más afectados y expuestos.

Con respecto a la vacuna, creemos que no se ha tenido en cuenta la protección conferida por los anticuerpos y los CTL, lo que implicaría la búsqueda de una protección no necesariamente de naturaleza inmune, sino posiblemente de naturaleza celular, como se ha descrito en los dos únicos pacientes que han superado la infección. Por otra parte, habría que tener en cuenta la enorme variación del virus, que se produce con extremada rapidez mediante el mecanismo de replicación con generación de mutantes y recombinantes, que permite un escape continuo a componentes de la respuesta inmune (Richman *et al.*, 2003).

⁵ «Epidemiología de suela de zapato»: denominación utilizada coloquialmente entre los sanitarios para referirse a la investigación de brotes epidémicos, sobre el terreno, contactando directamente con la población afectada.

LA COVID-19

Al cumplirse un año de la celebración de reuniones científicas en todo el mundo en las que se recordó la devastadora pandemia de gripe de un siglo antes (**páginas 24 a 34**), el mundo afrontó una nueva pandemia cuyas consecuencias no fueron anticipadas por nadie. Esta vez, el agente causal fue un coronavirus denominado SARS-CoV-2 (el coronavirus 2 del síndrome respiratorio severo y agudo), y la enfermedad asociada se denominó la COVID-19 (enfermedad por coronavirus del año 2019). Efectivamente, la enfermedad emergió a finales del año 2019 en la ciudad de Wuhan, situada en la provincia de Hubei, al oeste de China. Aunque el origen del virus aún no ha sido establecido de forma fehaciente, los datos disponibles sugieren que probablemente proviene de un virus de murciélago, quizás con algún hospedador intermedio que no ha sido identificado (Zhou *et al.*, 2020; Kadam *et al.*, 2021). El SARS-CoV-2 se relaciona con otros coronavirus humanos que nunca tuvieron una incidencia en salud pública tan importante como la mostrada por el nuevo SARS-CoV-2 (véase **Virología, variabilidad genética y transmisión**).

Una vez más nos enfrentamos a una pandemia y, como es lógico, reviste una serie de características similares a las que se han presentado a lo largo de la historia y otras nuevas achacables al mundo hiperconectado e hiperinformado en el que vivimos. Común a anteriores emergencias de enfermedades víricas es el desconocimiento de la enfermedad en su variada expresión clínica y de las características del agente causal, a pesar de su temprana identificación como betacoronavirus genéticamente relacionado con el SARS-CoV que emergió en 2003. También se desconocen en gran medida la epidemiología, la patogenia, la respuesta inmune, su duración y amplitud, así como las características de la protección, en particular frente a otras variantes que circulan ya desde el inicio del año 2021 (variantes del Reino Unido, África del Sur, Brasil, California o la India) y otras que muy probablemente surgirán a medida que el virus se continúe propagando y diversificando en la población humana.

Aun aceptando que las cifras de incidencia de la COVID-19, hospitalización y mortalidad en distintas zonas del mundo y dentro de una misma zona geográfica, como la representada por las distintas comunidades autónomas (CC.AA.) de España, son muy cambiantes, en los siguientes párrafos damos algunas cifras para indicar la

magnitud del problema al que nos enfrentados, comparativamente con otras pandemias tratadas en el presente ensayo. Con todo el desconocimiento de posibles proyecciones de futuro tanto respecto a la evolución del virus como de la enfermedad, se han producido ya en el mundo, según la OMS, a 3 de septiembre de 2021 218.205.951 casos confirmados y 4.541.482, constituyendo la gran pandemia del siglo XXI. En España, 4.877.755 y 84.795 muertos. La rápida evolución de los datos se puede seguir en la web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. La incidencia en los últimos 14 días es de 198,25 casos por 100.000 habitantes aun cuando Cantabria, Castilla-La Mancha, Extremadura y País Vasco, así como Ceuta y Melilla, se sitúan en riesgo extremo. La mayor incidencia se encuentra en la franja de edad de 12 a 19 años, con una tasa de 364,85/100.000 habitantes y la ocupación de las UCI, en nivel de riesgo alto, está en el 15,95%, siendo mayor del 25% en las de Madrid y Cataluña.

No obstante, estos valores han sido y son cambiantes, porque estamos en pleno desarrollo de la pandemia. Por el momento no ha sido posible proponer un patrón de variación de incidencia según parámetros de localización geográfica, clima, conexiones con el exterior, etc. Cuando las sucesivas ondas pandémicas hayan cesado (por efecto de vacunación o por finalización natural de la expansión del virus, como ha ocurrido anteriormente con otras pandemias), será interesante comprobar la capacidad predictiva de modelos de inteligencia artificial que se están aplicando para anticipar la evolución de la pandemia en las distintas CC.AA.

La definición de «caso»

El primer elemento a considerar ante una nueva epidemia es definir el «caso», esto es, definir qué vamos a calificar como infectado por el agente patógeno. Si tenemos algún síntoma que podamos considerar definitorio, podemos adoptarlo en un primer momento hasta conocer el espectro sintomático. En cuanto dispongamos de elementos de laboratorio que nos permitan determinar la presencia del agente patógeno, podemos tener la confirmación del caso, bien a través del aislamiento del agente causal, por la presencia de secuencias de su material genético o componentes de su respuesta inmune. La combinación de los elementos clínicos con los aspectos ana-

líticos aportados por el laboratorio nos va a dar la definición de caso, cuyo conjunto será lo que consideraremos para la estadística y el análisis e investigación epidemiológica del brote o de la epidemia. En la pandemia causada por el SARS-CoV-2 se han dado circunstancias que no tienen precedente en las grandes pandemias que anteriormente han afligido a la humanidad. Parte de ellas se deben a los avances de la virología molecular a partir de la mitad del siglo XX y que inciden en la definición de caso, clave para las investigaciones epidemiológicas. La principal fue la identificación tempranísima de un coronavirus como agente causal (véase Coronavirus Study Group of the International Committee of Taxonomy of Viruses, 2020). Es ilustrativo compararlo con los tres años que transcurrieron desde el diagnóstico de los primeros casos de SIDA hasta la confirmación del VIH-1 como agente causal (véase **La descripción de la enfermedad y el descubrimiento del VIH-1**). Como anécdota significativa, uno de los autores (Esteban Domingo) recuerda que el Dr. Eladio Viñuela, pionero virólogo y director del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC, fue convocado a comienzos de la década de los ochenta a una reunión de urgencia en los NIH de EE.UU. ante la posibilidad de que el agente causal del SIDA fuera un virus relacionado con el de la peste porcina africana, y el otro autor (Rafael Nájera) proporcionó sueros para esta búsqueda. A la pronta identificación del SARS-CoV-2 siguió la puesta a punto de los ensayos por PCR, que han permitido un diagnóstico rápido, extendido por todo el mundo y de notable fiabilidad.

Como es lógico, podemos tener un diagnóstico de probabilidad, lo que nos conducirá a un «caso probable» o un diagnóstico de certeza, que nos llevará a un «caso confirmado». Con ello no solo podemos seguir la marcha de la epidemia, sino observar y analizar sus tendencias.

Este seguimiento y su análisis epidemiológico deberemos hacerlo a distintos niveles geográficos y sus variables climáticas y poblacionales, incluyendo la densidad de población con las tasas correspondientes y los diferentes grupos etarios y de género. De esta forma, al menos a nivel de país, podremos tener datos homogéneos y fiables que nos permitan un análisis temporal de la epidemia. Todo ello no constituye más que el abecé de la epidemiología, lo que evita el difícil ejercicio, con frecuencia imposible, de la corrección de datos a posteriori, con la dificultad añadida de armonizar las observaciones y/o declaraciones de las múltiples auto-

ridades sanitarias involucradas, facilitando la declaración a nivel internacional, con la consiguiente generación de credibilidad. La magnitud de la pandemia COVID-19 y de sus consecuencias económicas, acentuado todo ello en España por nuestra falta de inversión en investigación científica y de recursos para la atención sanitaria, hace evidente que no se cumplió al principio con el abecé de la epidemiología, creándose grandes incertidumbres sobre la bondad y necesidad de las medidas preventivas adoptadas.

En el caso del VIH-1/SIDA, se fueron describiendo los síntomas, y con ellos se llevó a cabo un baremo para la definición de caso. Posteriormente, y dado que algunas de las infecciones oportunistas que presentaban los enfermos se correlacionaban con los niveles de linfocitos T CD4+, se pudo definir el tipo de infecciones que se producían en los pacientes de acuerdo a los niveles de CD4 presentes. En contraposición, con la COVID-19 nos hallamos ante un virus capaz de infectar, además de células del sistema respiratorio, que son su diana principal, otros órganos del hospedador (Trypsteen *et al.*, 2020), lo que probablemente contribuye a un abanico de secuelas no conocido completamente. El diagnóstico por PCR, así como los ensayos de detección de antígeno, está revelando la presencia de virus en personas asintomáticas, extendiendo grandemente el dominio de conocimiento de la presencia del virus y sus posibilidades de transmisión silenciosa.

Parecen «descubrimientos»

Siguiendo los comunicados de prensa de distintas autoridades sanitarias, tanto a nivel nacional como internacional, incluyendo la OMS, sorprende la falta de asunción desde el principio de la pandemia de algunos conceptos clásicos.

Lo primero que llama la atención es que, tratándose de un «virus respiratorio», no se asumiera desde el principio lo que parece obvio, y es que clásicamente se distinguen dos formas de transmisión: por las *gotitas de Flügge* (Flügge, 1896) y los *núcleos goticulares de Wells* (Wells, 1934). Las gotitas de Flügge tienen un diámetro de 0,5 a 10 milimicras y pueden mantenerse en el aire hasta 30 minutos, alcanzando recorridos de 1-2 metros y, a veces, de hasta 8 metros. Se producen al toser, estornudar o hablar

(una gota puede albergar de uno a tres bacilos tuberculosos, por lo que han recibido el nombre de unidad bacilar). Los núcleos goticulares de Wells se consideran residuos de las gotitas de Flügge, siendo menores de 5 milimicras, por lo que quedan en suspensión durante más tiempo y recorren mayores distancias, constituyendo aerosoles. Sorprende la falta de concreción de las autoridades sanitarias al informar al público sobre estos vehículos de transmisión de persona a persona, dada la extensa literatura sobre tamaño de aerosoles y su contenido en partículas víricas (Artenstein y Miller, 1966; Gerone *et al.*, 1966). No solo esto, sino que, además, se ha documentado profusamente que el efecto de cuello de botella que comporta la transmisión aérea a través de partículas en suspensión es un factor de diversificación de los virus (Clarke *et al.*, 1993; Domingo, 2020). En España, la falta de claridad sobre estos puntos quizás fuera debida a la importancia evidente del uso de las mascarillas, cuando en las primeras fases de la pandemia en España no se disponía de ellas, reflejando una vez más nuestra dependencia tecnológica del exterior o quizás la disonancia entre la visión científica y política del mundo en que vivimos.

El uso de mascarillas y el guardar las distancias entre personas son medidas clásicas, al menos desde la gripe del 18 y aun antes, ya que fue recomendado su uso durante la pandemia gripal de 1889-1890, como hemos citado al referirnos al tratado del Dr. Francisco Gil (Gil, 1786). Mikulicz-Radecki ya las promocionó en 1897 a raíz de la descripción de las gotitas de Flügge. Pues bien, no fue hasta el 4 de diciembre de 2020 que, ipor primera vez, el CDC americano (Centro para el Control de la Enfermedad, Atlanta, EE.UU.) urgió el uso universal de las mascarillas!

Hasta el 10 de febrero de 2021, el CDC no recomendó que las mascarillas se ajustasen bien a la cara para limitar la difusión del virus, que lo reduciría en un 95%; otra recomendación alternativa sería usar una doble mascarilla, esto es, cubrir la mascarilla con otra de nailon (MMWR, February 10, 2021, early release).

Diagnóstico y síntomas clínicos

En la mayoría de los casos, un 80%, los síntomas producidos por la COVID-19 son inexistentes, casos asintomáticos o muy ligeros, apreciables con dificultad o mode-

rados, que afectan poco a la vida diaria. El resto, 5-15%, muestran síntomas de mayor gravedad, como neumonía moderada, que afecta fundamentalmente a pacientes mayores (más de 70 años) o personas con enfermedades crónicas preexistentes.

Los síntomas de la COVID-19 aparecen, según un estudio de agosto de 2020 (Larsen *et al.*, 2020) en el siguiente orden, distinto del de otras enfermedades del tracto respiratorio: los dos primeros síntomas de la COVID-19, SARS y MERS son fiebre y tos, seguidos de mialgias, náuseas y vómitos, que aparecen antes que la diarrea en COVID-19, al contrario que en SARS-CoV y MERS. La diarrea como síntoma inicial indicaría una forma más agresiva, ya que esos pacientes presentan neumonía o fallo respiratorio.

A través del COVID Symptom Study, Steves y su grupo, del King's College de Londres (Sudre *et al.*, 2020), han descrito seis tipos de síntomas de distinta gravedad, poniendo la gripe como referencia de sintomatología. Los seis grupos son:

1. Gripe sin fiebre. Dolor de cabeza, anosmia (pérdida de olfato), dolores musculares, tos, dolor de garganta y en el pecho, sin fiebre.
2. Gripe con fiebre. Igual al anterior, pero con fiebre, ronquera y pérdida de apetito.
3. Gastrointestinales. Similar a los anteriores, pero sin tos y con diarrea.
4. Nivel severo 1. Fatiga añadida.
5. Nivel severo 2. Confusión y fatiga añadida.
6. Nivel severo 3. Abdominal y respiratorio, además de los anteriores, falta de aliento y dolor abdominal.

Los individuos en los niveles severos eran más frágiles, de edad avanzada, con sobrepeso y afecciones previas, como diabetes o enfermedades pulmonares.

Estos niveles de afectación permiten monitorizar los pacientes con mayor precisión.

Posteriormente, la OMS, el 12 de octubre de 2020, refirió que los síntomas más frecuentes son fiebre, tos seca y fatiga, y que otros síntomas menos frecuentes que pueden afectar a ciertos pacientes son pérdida del gusto y el olfato, congestión nasal, conjuntivitis, dolor de garganta, dolor de cabeza, dolores musculares y articula-

res, distintos tipos de exantemas, náuseas y vómitos, diarrea y escalofríos (Larsem *et al.*, 2020). Según Lovato y de Filippis (2020), del Departamento de Neurociencias de la Universidad de Padua, los síntomas más frecuentes –ya mencionados: fiebre, tos y fatiga– afectan al 85,6%, 68,7% y 39,4% de los pacientes, respectivamente.

Los síntomas suelen ser leves en general, siendo muy ligeros en muchos pacientes y con un 40% totalmente asintomáticos. Las afectaciones más severas se presentan con dificultad respiratoria, pérdida de apetito, confusión, opresión torácica persistente, a veces dolorosa, y temperatura elevada (por encima de 38 °C); y con menor frecuencia irritabilidad, confusión, disminución de la consciencia, ansiedad, depresión y trastornos del sueño. Otros más graves y, a su vez, más raros serían complicaciones neurológicas como delirio, daño neural, ictus e inflamación cerebral.

De las sintomáticas, aproximadamente el 80% se recuperan sin necesitar hospitalización y el 20% presentan síntomas de gravedad, necesitando oxígeno, y un 5% van a necesitar unidades de cuidados intensivos.

En cuanto a las complicaciones que van a conducir a la muerte, se han descrito: fallo respiratorio, síndrome agudo de distrés respiratorio (ARDS, por sus siglas en inglés), sepsis y *shock* séptico, tromboembolismo y/o fallo multiorgánico con afectación cardíaca, hepática y renal.

Según las guías de diagnóstico y tratamiento del Comité Nacional Chino de Salud, los enfermos se clasifican en:

- Casos leves, sin manifestaciones de neumonía que no se detecta por radiología.
- Casos moderados, presentan fiebre y síntomas respiratorios y mediante radiología se puede apreciar neumonía.
- Casos severos.
- Casos críticos.

Según informa el European Centre for Disease Prevention and Control (2020), en cuanto a los síntomas más frecuentes observados en los pacientes al ingreso en el hospital, el International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Con-

sortium (ISARIC) –Consortio internacional sobre Infecciones Respiratorias Graves y Emergentes–, en un estudio sobre 25.849 pacientes hospitalizados, indica que los cinco síntomas presentados con más frecuencia en la admisión eran: fiebre, dificultad respiratoria, tos, fatiga/malestar y confusión.

Del total de pacientes hospitalizados, el 18% lo fueron en UCI o en unidades de alta dependencia (HDU), con una estancia media de 9,7 días, siendo el ARDS la complicación más importante de la infección grave por COVID-19 y que se asocia con secuelas cardiovasculares, tales como daño miocárdico, arritmias, cardiomiopatía y fallo cardíaco, daño renal agudo y complicaciones neurológicas, tales como encefalopatías. La COVID-19 grave se relaciona con coagulopatías que se presentan como trombosis en distintos órganos, habiéndose propuesto que el SARS-CoV-2 produce lesiones en las células endoteliales, especialmente en los pulmones, ocasionando una salida plasmática y la coagulación sanguínea, lo que desencadenaría una inflamación generalizada.

Virología, variabilidad genética y transmisión

Virología

Los coronavirus son virus ARN con envoltura, constituyendo una extensa familia de virus procedentes de murciélagos, formada por cinco géneros, tres de los cuales infectan al hombre. El primer coronavirus se describió en 1931 como causante de la bronquitis infecciosa aviar. Les siguieron los coronavirus humanos HCoV-229E y HCoV-OC43 en 1966 y 1967. Junto con HCoV-NL-63 y HCoV-HKU1, son cuatro coronavirus humanos que causan enfermedad respiratoria leve en individuos inmunocompetentes. A ellos cabe añadir tres que muestran las características patogénicas más importantes: el SARS-CoV-1 (inicialmente SARS-CoV), que emergió en 2002, el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio del Este Medio), que desde 2012 ha tenido una circulación limitada, y el reciente SARS-CoV-2 (Coronavirus Study Group del ICTV). Los tres presentan características muy diversas en cuanto a difusión, número de personas infectadas, países invadidos y mortalidad. Pueden comprender una difusión mínima, desde 2.650 personas infectadas pero una mortalidad muy alta, de un 37%, en el caso del MERS, a 8.098 personas afecta-

das y una mortalidad del 10%, en el caso del SARS-CoV-1. Con mucha diferencia, el SARS-CoV-2 ha sido el que mayor impacto ha tenido, ya que ha afectado a más de 219 millones de personas y más de 4,5 millones de muertes.

El SARS-CoV-2 es un coronavirus beta, que muestra una identidad genética del 80% con el SARS-CoV-1. Está provisto de una envoltura, incrustada de espículas constituidas por una glicoproteína trimérica, denominada S (del inglés *spike*), que actúa de antígeno de unión a anticuerpos y contiene el dominio de reconocimiento del receptor celular (RBD, del inglés *receptor binding domain*) para la entrada a la célula. La partícula contiene, además, las proteínas E de la envoltura y M de la membrana. La entrada se realiza mediante la unión de la subunidad S1 de S, que en su conformación abierta expone el RBD que interacciona con el receptor de la célula, la carboxipeptidasa ACE-2 (enzima de conversión de angiotensina 2). La glicoproteína S se corta mediante una proteasa del hospedador, la furina, en los dos polipéptidos mencionados, S1 y S2, lo que permite la fusión del virus con la membrana celular. Tanto las proteínas víricas como las celulares implicadas en la etapa inicial de la infección destacan por su notable flexibilidad estructural, puesta de relieve en numerosos estudios (todos ellos en pocos meses!) funcionales y estructurales. Cabe subrayar la complementación de abordajes estructurales empleando técnicas de difracción por rayos X y de criomicroscopía electrónica, con casi mil estructuras relacionadas con SARS-CoV-2 depositadas en la base de datos de secuencias de proteínas (PDB) en el momento de escribir este artículo (revisado en Verdaguer, 2021).

El receptor ACE-2 está muy extendido en el reino animal y también en las células de distintos tejidos y órganos del cuerpo humano. Su presencia en el epitelio olfatorio explicaría las alteraciones observadas del gusto y el olfato asociadas a la infección por SARS-CoV-2. Por otra parte, hay que tener en cuenta la existencia de receptores ACE 2 en el epitelio de otros órganos, tales como el intestino y las células endoteliales del riñón y de los vasos sanguíneos, lo que explicaría la afectación gastrointestinal y las complicaciones cardiovasculares. Todo ello indica que el virus puede afectar directamente a varios órganos, según recogen Cevik y colaboradores (2020).

Una prepublicación del 13 de diciembre de 2020 (Zhang *et al.*, 2020) apunta que la COVID-19 podría integrar parte de su genoma en el material genético celular, recordando al VIH, fenómeno observado, por el momento, solo en condiciones experimentales. Su significado es desconocido, pero ha atraído la atención de eminentes virólogos, como David Baltimore y Robert Gallo, como recogió Jon Cohen en un comentario publicado en la revista *Science* el 16 de diciembre pasado. Una posible integración de copias de ADN de parte del genoma o del genoma completo de SARS-CoV-2 en el ADN celular podría inducir alteraciones genéticas o epigenéticas en el hospedador y contribuir a secuelas postinfección que se están observando, una vez el virus infeccioso ya no es detectado. **Esta, y otras observaciones acerca de secuelas descritas para otros virus, ha abierto un interesante debate acerca de cuándo realmente podemos dar por terminado un proceso de infección vírica.**

El 7 de mayo de 2021, aparece *on line* en *Proceedings of the National Academy of Sciences* un trabajo de Rudolf Janisch y Richard Young, autores del trabajo referido de diciembre de 2020, mostrando «evidencia inequívoca» de que las secuencias del coronavirus pueden integrarse en el genoma» (Cohen, 2021; Zhang *et al.*, 2021).

Variabilidad genética

Al comienzo de la pandemia de la COVID-19, varios virólogos adelantaron la opinión de que el SARS-CoV-2 era poco variable genéticamente. Quizás estaban influidos por el hecho de que los coronavirus relacionados con el SARS-CoV-2 incluyen en una de las proteínas de su complejo de replicación una exonucleasa 3'-5' que disminuye su tasa de error unas 15 veces respecto a otros virus ARN. En el momento de escribir este artículo, todavía no está claro si esta actividad correctora de errores (cuyo dominio catalítico está en la proteína nsp14) es funcional en este nuevo coronavirus y, si lo es, en cuánto es capaz de disminuir la tasa de error inherente a la polimerasa del virus. El virus replica su ARN en un complejo que incluye la subunidad nsp12, que contiene el centro catalítico para la incorporación de los sustratos siguiendo la secuencia del ARN molde y varios cofactores. No está establecido si la fidelidad de copia es parecida o distinta a la mostrada por otros virus ARN y en cuánto difiere esta fidelidad en presencia y ausencia de la 3'-5' exonucleasa. Dado que la misma proteína nsp14 contiene una actividad metiltransferasa que es muy importante para el ciclo infeccioso de los coronavirus, cabe incluso la posibilidad de que la proteína nsp14 se haya

mantenido para otras funciones que no son la de reducir la tasa de error durante la replicación. Estas son cuestiones interesantes que quizás encuentren una solución en los próximos meses (Domingo, 2021). Sea cual sea el nivel final de fidelidad de copia, los datos actuales de epidemiología molecular y de heterogeneidad poblacional sugieren que la capacidad de variación del SARS-CoV-2 durante su expansión en la población humana es notable. La velocidad de acumulación de mutaciones es del orden de 1×10^{-3} mutaciones por nucleótido y año. A ello debe añadirse la heterogeneidad genética de las poblaciones de virus en las personas infectadas (Al Khatib *et al.*, 2020), que auguran un comportamiento de dinámica de cuasiespecies próximo al de otros virus ARN (Domingo y Perales, 2019).

El virus cambia genéticamente no solamente debido a mutaciones puntuales (de un solo cambio de nucleótido), sino también mediante inserciones y deleciones (ganancias y pérdidas de uno o varios nucleótidos de su ARN), que ocurren como consecuencia de la propensión a la recombinación molecular en los coronavirus. Todavía no se conoce bien cuál es la conexión entre la variabilidad genética y la diversidad antigénica del virus y si se alcanzará una cocirculación de variantes antigénicas. Ello puede afectar a la eficacia de las vacunas e incluso que el propio uso de las vacunas pueda promover la evolución genética y antigénica del virus (Domingo, 2020; Kennedy y Read, 2020). Con estos antecedentes, se ha sugerido que para evitar la selección de mutantes de escape a las vacunas, las campañas masivas de vacunación deberían lanzarse en momentos en que la circulación del virus entre la población humana sea limitada (Domingo y Perales, 2021). La realidad es que una vacunación masiva como la que se está produciendo actualmente para controlar la COVID-19 no tiene precedentes en la historia de la humanidad.

Transmisión

Inicialmente, la relevancia de distintas vías de transmisión fue muy discutida. Se apuntó a la vía respiratoria, por las gotas producidas en la exhalación, nasal, conjuntival y oral, pero también los fómites, y al contacto directo. Más recientemente se le ha dado gran importancia a la transmisión por aerosoles (véase también **Parecen «descubrimientos»**). En el tracto respiratorio, la mayor carga viral se detecta al comienzo de los síntomas o en la primera semana de afectación, manteniéndose una media de 17 días, declinando posteriormente. Esto explicaría la alta contagiosi-

dad del virus, centrada fundamentalmente en los casos asintomáticos y durante la primera semana de la enfermedad, aunque existen pacientes que excretan el virus durante más tiempo o de forma intermitente.

Como puerta de entrada actúan el epitelio de la orofaringe y del tracto respiratorio superior, así como la conjuntiva y el tracto gastrointestinal, y el contagio va a depender de la proximidad y el tiempo del contacto, el ambiente y la infectividad del hospedador, representada por la cantidad de virus exhalado. Hay que considerar que la mayor parte de los contagios se producen en contacto estrecho con la persona infectada, pudiendo llegar a afectar hasta un 35% de las personas susceptibles que estén en contacto con una persona infectada en un ambiente cerrado.

En enero de 2020 se describió en China una variante (D614G) que se propagó rápidamente en Europa y en Nueva York, conocida como mutación G. En julio, ya el 70% de los 50.000 aislados estudiados poseían esta mutación. La cepa es claramente más transmisible, achacándose esta propiedad a que posee cuatro o cinco veces más espículas en su superficie.

En septiembre pasado se describió en el Reino Unido una variante («británica»), denominada B.1.1.7, que presenta 23 cambios genómicos respecto a los virus mayoritarios que circulaban en el momento. El virus es aproximadamente un 56% más transmisible que las cepas que le precedieron y su ventaja epidemiológica se evidenció por su aumento de frecuencia en distintos países, tan solo meses después de su irrupción en la población humana. En el momento de escribir este artículo, la variante «británica» se había extendido ya por 73 países. Posee una mutación, la N501Y (asparagina/tirosina, denominada coloquialmente NELLY), que podría estar relacionada con un incremento en la capacidad para unirse a la célula y penetrar en ella, y otras dos, S6970 y P681H, que podrían representar mutaciones de escape a la respuesta inmune. Se ha difundido con gran rapidez y no está claro si presenta un distinto perfil de síntomas o modificación de la gravedad de la enfermedad.

La mutación E484K, referida como «Eeek», aparece asociada a algunas otras mutaciones, por lo que se ha denominado como «una mutación dentro de una mutación». Se encontró en cepas estudiadas en Reino Unido, África del Sur, Brasil

y Estados Unidos a partir de mayo de 2020. En África del Sur se ha descrito que algunos pacientes que habían pasado una infección previa de COVID-19 podían reinfectarse, aunque no gravemente, por virus con esta mutación.

La variante de África del Sur (B.1.351 o 501Y.V2) se describió en octubre de 2020 y se ha extendido por Canadá, Australia e Israel. Recientemente se ha descrito en EE.UU. (Carolina del Sur y Maryland) y en España (en Vigo). La variante de Brasil (P.1) fue descrita en Manaus cuando no se tomaron medidas preventivas; se ha confirmado su extensión a Perú, Alemania, Corea del Sur y Japón.

Un ejemplo ya clásico de la transmisión de una cepa superdifusora es el representado por la cepa conocida como C2416T, que se propagó en una conferencia de la compañía farmacéutica Biogen, en Boston. Se extendió al menos a 29 estados dentro de EE.UU. y a otros países tales como Australia, Suecia y Eslovaquia, y posteriormente a muchos otros países, estimándose que afectó al menos a 245.000 americanos y potencialmente a unos 300.000, un 1,9% de todos los casos consignados en EE.UU. hasta el mes de octubre de 2020.

Importancia de las variantes

Desde el establecimiento del concepto de cuasiespecies como definitorio de los virus con ARN (y también varios con ADN) (Domingo y Perales, 2019), hay que considerar la existencia de una amplísima cantidad de variantes dentro de cada población de virus (**Figura 20**). De ellas se van a imponer algunas, dependiendo de las fuerzas selectivas que actúen sobre la población viral y de factores aleatorios. Entre estos cabe resaltar los derivados de cuellos de botella poblacionales que con distinta intensidad se dan durante la transmisión del virus desde personas infectadas a otras susceptibles. Dados los mecanismos moleculares de variación de los virus resumidos en la **Figura 20**, caben pocas dudas de que nuevas variantes de SARS-CoV-2 pasarán a ser epidemiológicamente relevantes mientras continúe la COVID-19. En el caso del VIH-1 ya se describieron las «resistencias naturales» a ciertos fármacos antirretrovirales, que no habían sido administrados a los pacientes estudiados, demostración de la preexistencia de la gran variedad de secuencias, según se explica

por la estructura de cuasiespecies estudiadas por el grupo de Esteban Domingo. En el caso de VIH-1 las frecuencias de mutación eran tales que en las poblaciones de virus circulantes varias de las mutaciones presentes conferirían resistencia a agentes antirretrovirales, sin que los pacientes de los que se aislaron los virus hubieran sido tratados con agentes antirretrovirales o hubieran sido infectados por personas trata-

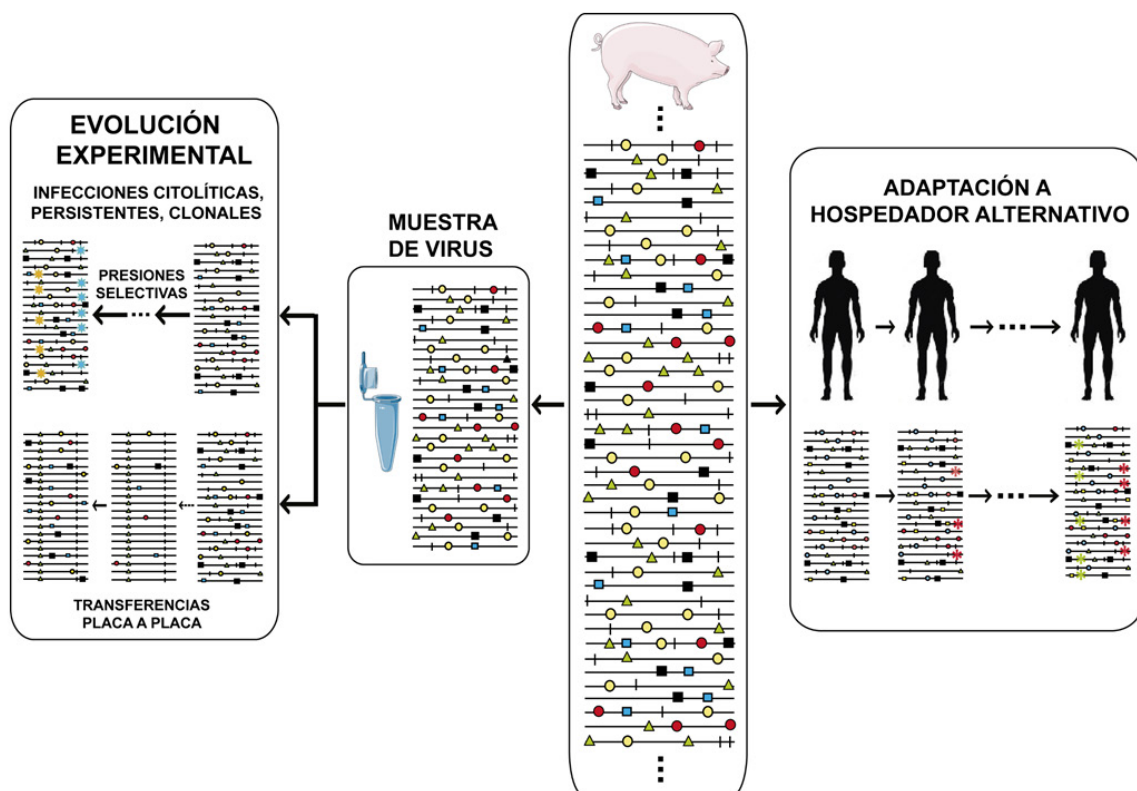


Figura 20. Representación esquemática de muestreo y transmisión de virus ARN. En un animal infectado (panel central alargado) coexisten en cada instante múltiples variantes de un virus. Los genomas individuales se representan como líneas horizontales y las mutaciones mediante símbolos diversos (cambios de nucleótido, inserciones o deleciones). Dependiendo del virus, el animal infectado puede contener hasta centenares de miles o millones de genomas relacionados pero distintos, en una dinámica constante de generación y desaparición de variantes. A estas distribuciones se las denomina «cuasiespecies víricas». Una muestra de virus es necesariamente un subconjunto limitado del total presente en el animal infectado. La muestra puede emplearse en distintos diseños de evolución experimental que han permitido entender mecanismos de adaptación a distintos ambientes (paneles a la izquierda). A la derecha se ilustra la adaptación a un hospedador alternativo que, en este ejemplo, se propicia por el cambio genético representado por un asterisco rojo; su frecuencia aumenta cuando el virus se acomoda al organismo humano. Hechos similares son aplicables a varios virus con ADN como material genético, que también siguen la dinámica de cuasiespecies. La figura ha sido adaptada, con permiso, de una publicada en Domingo y Perales (2019), donde se resumen las implicaciones de la dinámica de cuasiespecies.

das (Nájera *et al.*, 1995). En este punto cabe introducir una reflexión general acerca de variantes presentes en espectros de mutantes que, debido a su baja frecuencia, tienden a ser minimizados en cuanto a su repercusión epidemiológica o incluso biológica en general. La reflexión es que **variantes que son minoritarias en un momento dado pueden pasar a ser dominantes en el devenir de la línea evolutiva, no solamente por selección positiva, sino también por cuellos de botella poblacionales que tan frecuentes son en el ciclo infectivo de los virus. Tanto en sociología como en política y en virología debe contarse con las minorías.**

Afortunadamente, la disponibilidad y administración combinada de antirretrovirales dirigidos a distintas dianas del VIH-1 ha disminuido grandemente la selección de virus resistentes, mientras que cuando se empleaba monoterapia tal selección era prácticamente sistemática. La ventaja de terapias de combinación frente a monoterapia y de vacunas complejas multiepitópicas frente a vacunas antigénicamente simples (notablemente las vacunas peptídicas) es una de las enseñanzas resultantes de trasladar el concepto de cuasiespecies a la práctica clínica (Domingo, 2020). Una cuestión importante es hasta qué punto las variantes del virus que surjan pueden superar la respuesta inmune de anticuerpos y celular inducida por las vacunas que se están empleando (véase **Vacunas**).

La nueva nomenclatura de las variantes de la COVID-19

El pasado 31 de mayo de 2021, la OMS propuso una nueva nomenclatura para las variantes de importancia del SARS-CoV-19 (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-variants/>) que puedan afectar a la transmisibilidad del virus, la gravedad de la enfermedad o la eficacia de las vacunas, la terapéutica o los medios diagnósticos, ya que la mayor parte de los cambios que se aprecian son irrelevantes. Esta nueva nomenclatura se ha establecido mediante los sistemas de información establecidos, GISAID, NEXTstrain y Pango, que siguen la aparición y evolución de variantes virales de interés. De esta manera se han establecido nombres fáciles de pronunciar y que minimizan los posibles efectos negativos hacia los países y sus ciudadanos. Por tanto, se ha recomendado el uso de nombres basados en las letras del alfabeto griego que sustituirían a las designaciones anteriores

(Pango) y que recogemos entre paréntesis, con indicación de su primera detección y la fecha correspondiente:

- Alfa (B.1.1.7, Reino Unido, septiembre de 2020)
- Beta (B.1.351, África del Sur, mayo de 2020)
- Gamma (P.1, Brasil, noviembre de 2020)
- Delta (B.1.617.2, India, octubre de 2020)
- Epsilon (B.1.427/B.1.429, EE.UU., marzo de 2020)
- Zeta (P.2, Brasil, abril de 2020)
- Eta (B.1.525, diversos países, diciembre de 2020)
- Theta (P.3, Filipinas, enero de 2021)
- Iota (B.1.526, EE.UU., noviembre de 2020)
- Kappa (B.1.617.1, India, octubre de 2020)

A fecha de 26 de agosto, había otras variantes detectadas como:

- Lambda (C.37, Perú, diciembre de 2020)
- Zeta (Brasil, enero de 2021)
- Jota (B.1.526, EE.UU., diciembre de 2020)
- Epsilon (B.1.427, EE.UU., septiembre de 2020)

Y 15 más, pendientes de designación, procedentes de Colombia, 3 de India, 5 del Reino Unido, 1 de África del Sur, 1 de Egipto, 1 de Rusia, 3 de EE.UU. y 1 de Francia. Posteriormente ha sido descrita la variante mu en Colombia, habiendo sido detectada de forma minoritaria en algunos países.

COVID-19 en animales (visones de criaderos)

La infección por SARS-CoV-2 se ha documentado en felinos, visones y perros en la naturaleza, y en experimentación animal se han podido infectar gatos, hurones, hámsteres, conejos y murciélagos. En noviembre de 2020, la OMS comunicó que desde el mes de junio se habían identificado 214 casos humanos de COVID-19 en Dinamarca asociados al contacto con visones de criaderos, doce de las infeccio-

nes producidas por una variante única denominada «variante del grupo 5», con mutaciones que no se habían observado previamente. Inicialmente, los visones se habían infectado a partir de los cuidadores humanos y el virus se amplificó por el estrecho contacto entre los animales, que, a su vez, constituyeron el origen de infecciones de humanos. Todo ello condujo al sacrificio de 17 millones de visones en todas las granjas infectadas. Hasta la fecha, se han identificado infecciones por COVID-19 en visones de criaderos en varios países: Dinamarca, Países Bajos, Suecia, Italia y Estados Unidos. Dada la distribución de formas del receptor ACE-2 parecidas al ACE-2 humano en el reino animal, es esperable que el SARS-CoV-2 pueda infectar y adaptarse a varias especies de animales. La comparación de secuencias de ACE-2 sugiere que los mamíferos pueden ser los más susceptibles a la infección por el virus que circula en la población humana (revisado en Verdaguer, 2021).

Respuesta inmune

La respuesta inmune se desencadena por varias de las proteínas del virus que incluyen epítomos B y T, cuya caracterización y grado de dominancia se están estudiando en varios laboratorios. La respuesta humoral (de anticuerpos) a epítomos B más importante es la dirigida a la espícula (proteína S) y a la nucleocápside, siendo, por tanto, los antígenos más usados en las pruebas serológicas diagnósticas. Para ellas hay que tener en cuenta que los anticuerpos los podemos detectar aproximadamente tras cuatro días del comienzo de la enfermedad, y es a las cuatro semanas cuando ya suelen aparecer en la mayor parte de los pacientes (Cevik *et al.*, 2020).

El desarrollo de los anticuerpos parece estar en relación con la severidad de la enfermedad, pero este extremo no está claramente establecido, así como la duración de la presencia de anticuerpos ni de la respuesta en células T en el paciente.

La duración de la respuesta inmune no se conoce con certeza ni tras la enfermedad ni tras la vacunación, aunque se piensa que debe ser de al menos seis meses, y la misma va a estar compuesta por unos niveles altos (>1/320 –valor de dilución del suero que todavía permite la detección de anticuerpos contra el virus en el ensayo estándar empleado–) en la mayor parte de los casos, siendo minoritarias las

respuestas bajas. Según datos preliminares parece que la respuesta inmune inducida por la vacuna sobrepasa en muchas ocasiones a la respuesta desencadenada por la enfermedad natural.

En cuanto a la inmunidad de rebaño o inmunidad de grupo, ha sido calificada de «una falacia» por un grupo de 80 investigadores en una carta abierta a la revista *The Lancet*. Conseguir esta inmunidad requeriría al menos la presencia de anticuerpos en un 70% de la población y permitir la libre circulación del virus para alcanzar este objetivo conllevaría el fallecimiento del 1% de la población mundial, esto es, unos 77 millones de personas, según advirtió la jefa científica de la OMS, Soumya Swaminathan. Se conseguirá cuando haya un alto porcentaje de personas vacunadas con las dos dosis, siempre suponiendo que los SARS-CoV-2 circulantes mantengan un perfil antigénico relativamente estable. No obstante, la evidencia actual de que las vacunas no ofrecen protección frente a la infección y solamente previenen enfermedad grave (con casos de vacunados posteriormente infectados con síntomas) desvirtúa el concepto clásico de inmunidad de rebaño alcanzada por vacunación.

Diagnóstico

Además de por la sintomatología clínica, la COVID-19 puede ser diagnosticada mediante distintas técnicas, siendo la más rápida y usada la PCR estándar y cuantitativa, que es precisa, sensible y específica (véase también [La definición de «caso»](#)). También se utilizan las pruebas rápidas de presencia de antígeno y las de anticuerpos para cuando se quiere evaluar las personas que han pasado la enfermedad y, por tanto, estarían protegidas. Se han descrito casos de reinfecciones, cuyo número en el futuro dependerá de la duración de la inmunidad, que todavía está en estudio.

Tras la superación de la infección, algunas personas pueden seguir dando resultados positivos en PCR, debido probablemente a persistencia de fragmentos de ARN viral, pero que no representan peligro de transmisión por ser fragmentos no infecciosos del genoma. No obstante, no puede excluirse la persistencia de virus infeccioso, incluso en personas vacunadas que son posteriormente infectadas (véase [Vacunas](#)).

Tratamientos

Desde el comienzo de la pandemia se han venido administrando diversos fármacos indicados para otras dolencias, pero que se suponía podían aliviar los síntomas de la infección por coronavirus. Naciones Unidas diseñó un gran ensayo clínico, denominado *Solidarity*, para estudiar la eficacia de los cuatro fármacos más utilizados: los antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina, el antiviral remdesivir, los antirretrovirales lopinavir y ritonavir, usados frente al VIH-1, y el interferón. Incluyó 11.200 pacientes en 400 hospitales de 32 países. Los resultados fueron descorazonadores, pues ninguno de los fármacos demostró reducir la mortalidad en ningún grupo de pacientes ni retrasó la necesidad de respiración artificial o el tiempo de hospitalización.

Se siguen utilizando corticoides como la dexametasona, que han mostrado eficacia para controlar la «tormenta de citoquinas» inherente a una respuesta inmune desregulada. En el caso del remdesivir, algunos ensayos clínicos han mostrado reducción de mortalidad, pero está todavía lejos de haberse establecido como terapia anti-COVID-19 (WHO Solidarity Trial, 2020; Beigel *et al.*, 2021).

Se está investigando la administración de sueros de pacientes o de cócteles de anticuerpos como inmunoterapia. En particular, se ha descrito la eficacia de un anticuerpo monoclonal (tocilizumab), usado en el tratamiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, que bloquea la proteína que sirve como receptor a la interleuquina 6 (IL-6). El tocilizumab reduce en un 33% el riesgo de muerte en los pacientes hospitalizados con la enfermedad, aminora la necesidad de ventilación mecánica y acorta las estancias hospitalarias de estos enfermos. Estos resultados provienen de un ensayo clínico, *Recovery*, en marcha en el Reino Unido. Un importante problema es el precio, ya que su coste es cien veces superior al de la dexametasona (500 libras frente a 5, en el Reino Unido).

Por otra parte, el NIH (National Institutes of Health) está iniciando ensayos con varias drogas nuevas: SNG001, un interferón beta administrado en nebulizaciones (Synairgen); AZD7442, una combinación de anticuerpos monoclonales a ser administrada como infusión o por inyección intramuscular (AstraZeneca); y camostat mesilato,

un inhibidor de serin-proteasa de administración oral que puede bloquear la entrada del virus en la célula (Sagent Pharmaceuticals).

Medidas preventivas

Como comentábamos al [principio de este trabajo](#), ya en el siglo XVIII Francisco Gil escribía:

«De la mortifera peste, tres diligencias liberan:
Pronta salida, remota distancia y muy larga ausencia.»

Gil, 1786

Hoy podemos retrotraernos a esa época y asumir que las mejores medidas preventivas van a estar constituidas por la distancia social, evitando aglomeraciones y manteniendo una distancia de dos metros entre personas, así como el uso de mascarillas (véase [Parecen «descubrimientos»](#)). Otras medidas importantes son el lavado frecuente de manos, especialmente después de tocar superficies o utensilios de uso público, o como alternativa el uso de soluciones higienizantes que contengan al menos un 60% de alcohol; evitar tocarse la cara, especialmente, ojos, nariz y boca; desinfectar y limpiar objetos que sean tocados con frecuencia y ventilación frecuente de los espacios cerrados.

Estas medidas no son nuevas, ya fueron recomendadas por el médico Quinto Tiberio Angelerio (1532-1617). Nacido en Subsicimio, denominada posteriormente Bellforte en el reino de Nápoles, perteneciente a la corona de Aragón, bajo el mandato de Carlos I de España. Murió en Nápoles en 1617 (Pino Campos, 2012).

Ejerció la medicina en Messina, Sicilia, tres años, durante la epidemia de peste de 1575-1576, en que el *protomedicus* del reino de Sicilia, Giovanni Filippo Ingrassia, combatió con éxito la peste en Palermo. Angelerio pasó a Cerdeña en 1581, siendo destinado a Alghero, donde atendió la peste de 1582-1583 como *protomedicus*, aplicando nuevas medidas profilácticas (Bianucci *et al.*, 2013), de la I a la LXVI, tales como:

- «I. Dado que la enfermedad se considera un castigo divino.
- II. La ciudad se dividirá en 10 distritos. Cada distrito estará controlado por un diputado de Salud, una persona de alta reputación que estará investido de poderes absolutos. Los diputados de Salud tienen el poder y los recursos de 1) castigar a los ciudadanos desobedientes sin necesidad de recurrir a la autorización de un magistrado, 2) prender fuego a cualquier objeto sospechoso de estar infectado por la peste, 3) cerrar las casas en las que se hayan producido casos de peste y 4) instaurar la vigilancia y adoptar las medidas obligatorias necesarias para garantizar la salud pública.
- III. A través de edictos se avisará a la población que los ciudadanos que no declaren casos nuevos de peste que se produzcan en su casa o en otras casas, en el plazo de 6 horas, serán procesados.
- IV. Está totalmente prohibido tener contacto con una persona sospechosa de peste antes de que un médico haya descartado esa sospecha.
- V. El hospital de la peste se mantendrá cerrado estableciendo dos guardas, evitando así que los enfermos de peste se mezclen con el resto de la población. A todos los pacientes se les proveerá de sus necesidades y medicinas.
- VI. Los diputados de Salud y los morbers *[guardianes de la peste]* se reunirán dos veces al día en la denominada "Casa de la Ciudad", para seguir el curso de la epidemia y transmitir la información a los consejeros que estarán asistidos por los médicos.
- VII. Deberán quemarse todos los objetos y muebles de las casas donde se hayan declarado casos de peste.
- VIII. Si los pobres enferman de una enfermedad común y no desean abandonar su casa, el ayuntamiento les proporcionará los medios y medicamentos que se facilitan en el hospital.
- IX. Las reuniones, bailes y entretenimientos están totalmente prohibidos.
- X. Cuando una persona sea sospechosa de haber fallecido de peste, el cadáver debe revisarse por los médicos para confirmarlo.»

De las que, como ejemplo, reproducimos las diez primeras, que dan idea de la severidad de las mismas y la rigidez con que fueron aplicadas.

Angelerio fue acusado de «proyectar una visión apocalíptica del futuro» por los senadores, pero gracias a su insistencia convenció al virrey, don Miguel Moncada, que bloqueó todo el comercio desde Alghero, estableciendo un triple cordón sanitario. El cese del comercio hizo que los comerciantes quisieran linchar a Angelerio, pero la desaparición de la peste le condujo a su reconocimiento.

Angelerio pasó luego a España con merecida fama, siendo médico de Felipe II y Felipe III y publicando en Madrid la segunda edición de su obra sobre la descripción de la peste de Alghero. En ella usa una nueva palabra, «epidemiología», por primera vez en la historia de la medicina: *Epidemiologia sivetractatus de peste, ad Regni Sardiniae Proregem* (Madrid: ex Typographia Regia; 1598).

Vacunas

Se han desarrollado numerosas preparaciones como candidatas a vacunas cuyas características se recogen en el sitio web de la OMS, basadas en ARN y ADN, vectores virales, inactivadas o proteínas recombinantes.

Afortunadamente, el 15 de enero de 2021 ya se disponía de ocho vacunas aprobadas[¶], 19 en ensayos clínicos de fase III, 34 de fase II y 24 de fase I. Entre ellas tenemos las de Pfizer-BioNTech y Moderna, basadas en ARN mensajero, la Gamaleya o Sputnik V, las de Oxford-AstraZeneca y del Serum Institute de la India, basadas en vectores virales, y las de Bharat Biotech, Sinopharm y SinoVac, de virus inactivado.

Las primeras mostraron una eficacia superior al 95%, y de las otras se dispone de resultados parciales. En Europa, incluida España, las usadas son las de Pfizer, Moderna y AstraZeneca, esta última no recomendada para personas mayores dada la falta de datos de eficacia para estas edades y con una considerable confusión acerca de la franja de edad en la que es aconsejable su administración, debido

[¶]Conviene tener en cuenta que la Unión Europea en su conjunto ha pagado a las farmacéuticas unos 33.000 millones de euros.

a raros casos de trombosis (aproximadamente uno por millón de dosis administradas) en edades que habían quedado cubiertas en los ensayos clínicos. Existen grandes diferencias entre las distintas vacunas en cuanto a los requisitos de conservación, desde -70 °C en las de ARNm a los -20 °C en la de AstraZeneca, o aun temperaturas más altas en otras vacunas.

En China se han desarrollado dos vacunas (Sinovac y Sinopharm), que están siendo administradas en la población. La vacuna Sputnik V se está administrando no solo en Rusia, sino en Brasil, Argentina y otros países de América del Sur.

Las reacciones a las vacunas suelen ser ligeras: dolor en el sitio de la inyección y dolor de cabeza, habiéndose documentado algunas complicaciones con la vacuna de Pfizer-BioNTech, como ocho casos de reacciones anafilactoides graves, con afectación de los sistemas respiratorio y cardiovascular en el Reino Unido y en EE.UU, en personas sin antecedentes de reacciones alérgicas. Estas reacciones son poco conocidas; parece que no se asocian con IgE y sí, sin embargo, con IgM e IgG. Los primeros comentarios por parte de científicos del NIH las relacionarían con las microvesículas que vehiculan el ARNm y que llevan adheridas moléculas de polietilenglicol (PEG). Aunque esta sustancia se consideraba inerte, se ha demostrado que es capaz de inducir la formación de anticuerpos en una elevada proporción de casos, dada su presencia generalizada en alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos.

Por otra parte, la vacuna de Moderna produce más reacciones que la de Pfizer. El 15,8% de los vacunados presentaron una reacción severa o de grado 3; de ellos, el 65,3% presentaron fatiga, que en un 9,7% fue severa; 58%, dolores musculares, 9% de los cuales fueron severos; y un 42,8%, dolores articulares, 5,2% severos. Los porcentajes de reacciones con la vacuna de Pfizer fueron fatiga en un 59% (4,6% severa), dolores musculares en un 37% y dolores articulares en un 21,9% de los vacunados.

En el próximo futuro iremos conociendo más datos sobre duración de la inmunidad y otros aspectos relevantes.

Cabe destacar que las vacunas en uso en el momento de escribir este artículo protegen frente a los síntomas de la COVID-19, pero no frente a la infección, e incluso algunas personas vacunadas se infectan sintomáticamente. Es decir, usando la nomenclatura de este campo, la vacuna no confiere una protección «esterilizante» (del término *sterilizing immunity*). La distinción entre vacuna «esterilizante» y «no esterilizante» es muy importante por sus consecuencias epidemiológicas. **Una vacuna que confiere inmunidad «esterilizante» produce la inactivación del virus inmediatamente después de penetrar en el organismo vacunado, evitando la multiplicación del virus entrante, como la desarrollada en España por el Dr. Luis Enjuanes, del CIB, del CSIC. En cambio, una vacuna «no esterilizante» evita los síntomas de enfermedad, pero no impide la infección.** Dado que en muchos casos una alta carga viral se asocia a síntomas graves de enfermedad, la inactivación parcial del virus por los componentes de la respuesta inmune es suficiente para evitar cuadros de enfermedad grave, como se está observando con las vacunas actuales para prevenir la COVID-19. Dependiendo del grado de inactivación del virus infectante que es capaz de conferir la vacuna, el individuo vacunado, y posteriormente infectado, puede comportarse como replicador y trasmisor de virus. Tal como nos han enseñado investigaciones con otros virus patógenos, esos individuos pueden convertirse en portadores asintomáticos de virus durante largos períodos de tiempo (meses e incluso años). Ello depende de su estado inmunológico, con casos muy bien documentados de infecciones de personas inmunodeprimidas por virus de la poliomielitis y de la gripe, entre otros. Estas personas se denominan «superexcretoras» o «superesparcadoras» y, cuando no han sido reconocidos como tales, contribuyen a mantener virus infecciosos a nivel comunitario.

No puede obviarse que una replicación continuada de virus es una invitación a la maquinaria replicativa a producir nuevas variantes del virus, bajo la ciega presión de las mutaciones que surgen sin pausa. En el interior de una persona vacunada, las variantes antigénicas que surjan al azar podrán ser seleccionadas por los anticuerpos y células citotóxicas circulantes, elevando su frecuencia y, por tanto, la probabilidad de ser transmitidas. Se denomina evolución viral producida por la vacunación al aumento a nivel epidemiológico de variantes antigénicas, debido al factor selectivo que representa la propia vacunación. Lejos de ser una mera conjetura, hay varios casos de evolución viral inducida por vacunación tanto para virus

patógenos del hombre como de animales (revisado en Domingo, 2020). De hecho, esta es una posibilidad que ha sido ya expuesta para la evolución del SARS-CoV-2 durante los ensayos y campañas de vacunación (Kennedy y Read, 2020; Domingo y Perales, 2021). Para calibrar el posible impacto de la vacunación en la evolución del SARS-CoV-2, se ha propuesto una comparación sistemática de las secuencias víricas que puedan surgir tras infección de personas vacunadas frente a aquellas que surjan en personas no vacunadas o que han recibido placebo en ensayos clínicos (Rolland y Gilbert, 2021). **El uso extendido de vacunas que no producen «inmunidad esterilizante» implica que las personas vacunadas pueden multiplicar el virus y transmitirlo, lo que debilita grandemente el valor de «inmunidad de rebaño» como objetivo para lograr una protección global.**

Irán ha desarrollado una vacuna inactivada, COViran Barekat, por el Grupo Shifa Pharmed Industrial de Teherán, capaz de inducir anticuerpos neutralizantes en más del 93% de los individuos vacunados. Por otro lado, conviene resaltar que este país es un ejemplo del uso de múltiples vacunas: Sinopharm de China, Oxford-AstraZeneca, la rusa Sputnik y la india Covaxin, esta última basada en ADN circular, un plásmido que contiene la información para la proteína de la espícula junto con un promotor. La ZyCoV-D supone la introducción de un nuevo tipo de vacunas, que además se administra de forma intracutánea sin necesidad de inyección. Ha sido desarrollada por el laboratorio indio Zydus Cadila de Ahmedabad.

¿Cómo podría lograrse «inmunidad esterilizante» para que las personas vacunadas sean un punto final que paralice la multiplicación del SARS-CoV-2? Requeriría que la vacuna produjese una robusta respuesta inmune en sus ramas humoral y celular. Una referencia interesante la dan los dos tipos de vacunas para la prevención de la poliomielitis desarrolladas en el siglo XX: la vacuna de virus inactivada de Jonas Salk y la vacuna de virus atenuado de Albert Sabin (descripción histórica en el contexto del programa de erradicación global de la poliomielitis en el mundo en Abraham, 2018). Ambas se usaron en programas masivos de vacunación en el siglo XX, y mientras la vacuna inactivada de Salk evitó la enfermedad neurológica pero no la infección, la vacuna de virus vivo atenuado de Sabin evitó tanto la infección como la enfermedad, es decir, indujo «inmunidad esterilizante». Los ensayos clínicos y aplicación de las dos vacunas desvelaron las principales debi-

lidades de las que adolecen y que también se han observado con otras vacunas antivíricas. La vacuna de Salk produjo casos de poliomielitis debido a episodios ocasionales de insuficiente inactivación del virus (ver «incidente Cutter» en Nájera, 2012), mientras la vacuna Sabin causó casos de poliomielitis debido a su neurovirulencia residual por una falta de atenuación total, estimándose en un caso por millón de vacunaciones. Por otra parte, mutaciones del virus vacunal durante su multiplicación en la persona vacunada pueden hacer recuperar al virus su neurovirulencia, constituyendo las denominadas VDPV (*vaccine derived polio-virus*, en sus siglas en inglés; c: circulantes; i: inmunodeficientes; o a: ambiguos), constituyendo hoy el gran problema en la erradicación de la poliomielitis (Nájera, 2013). Ninguna vacuna tiene una historia de seguridad completa y la mutación de los virus (de las propias vacunas o de los virus circulantes que se pretende controlar, o de ambos) no es ajeno a ello.

En España, afortunadamente se ha conseguido alcanzar el objetivo, planteado al principio de la administración de la vacuna, de llegar al 70% de la población vacunada. Así, a 3 de septiembre se habían entregado 73.687.182 dosis de vacuna, se habían administrado 66.7888.317 y el número de personas con la pauta completa de vacunación era de 33.940.053, lo que constituye un gran éxito de la campaña de vacunación, y aunque hay que seguir trabajando en su administración nos permite enfocar el futuro de la pandemia con un moderado optimismo.

Si en algún momento se implementase la vacunación frente a COVID-19 con un SARS-CoV-2 vivo atenuado se abriría la posibilidad de alcanzar respuestas protectoras robustas que podrían evitar la infección y restablecerían un sentido al concepto de inmunidad de rebaño. A la par, se abriría la gran incógnita de la estabilidad genética y capacidad de reversión hacia formas virulentas del SARS-CoV-2 atenuado empleado. La resolución de todas estas cuestiones requerirá un estudio básico de la genética e inmunología del nuevo coronavirus, como han aconsejado los numerosos fracasos en la preparación de vacunas frente al SIDA o la hepatitis C. **Ojalá los científicos no debamos escribir dentro de unas décadas que las vacunaciones masivas anti-COVID-19 actualmente en marcha fueron prematuras por falta de conocimientos básicos sobre el virus y los factores de protección.**

Estrategias alternativas: mutagénesis letal

Las dos grandes estrategias para combatir enfermedades víricas son la vacunación y la administración de agentes antivíricos a las personas infectadas o incluso, en algunos casos como para VIH-1, administración preventiva. A pesar de que actualmente para la COVID-19 las máximas esperanzas de control se centran en la vacunación, cabe recordar que hay importantes enfermedades para las que no ha sido posible desarrollar vacunas eficaces y que se están controlando mediante agentes antivíricos. Este es el caso del SIDA y de la hepatitis C. La administración combinada de agentes antivíricos dirigidos a distintas dianas del virus ha permitido convertir la infección por VIH-1 en básicamente una infección crónica sin progresión a inmunodeficiencia declarada. En el caso de la hepatitis C, las tasas de curación (lo que se denomina «respuesta antiviral sostenida») con los nuevos fármacos de acción directa (dirigidos a dianas del virus) alcanzan el 98%. Ambos son ejemplos de éxito sin precedentes de la farmacología antiviral.

Aunque las opciones de antivirales para combatir infecciones por coronavirus son todavía limitadas (revisado en V'kovski *et al.*, 2020), la búsqueda de inhibidores de la replicación del SARS-CoV-2 es un campo activo de investigación. En este contexto, una aproximación muy prometedora al tratamiento de la COVID-19 es la desarrollada anteriormente con otros virus por el grupo de Esteban Domingo, basada en la eliminación del virus por el aumento de la tasa de error inducida por tratamiento con análogos de nucleósido (Perales *et al.*, 2019; Domingo, 2021) (**Figura 21**). Esta estrategia antiviral se investigó por vez primera hace ya tres décadas en el laboratorio de John Holland de la Universidad de California, San Diego (Holland *et al.*, 1990), cuando la virología estaba bajo el impacto inicial de la teoría de las cuasiespecies y su corolario del umbral de error para la estabilidad de sistemas replicativos. El término *mutagénesis letal de virus* con el que se conoce actualmente fue acuñado por Loeb y colaboradores en un estudio sobre el efecto de nucleótidos mutagénicos sobre el VIH-1 (Loeb *et al.*, 1999). Durante la última década, la mutagénesis letal se ha mostrado eficaz en la extinción de virus ARN tanto en experimentos modelo de cultivos celulares como en infecciones de hospedadores naturales (Arias *et al.*, 2014; Guedj *et al.*, 2018; Perales *et al.*, 2019). Por tanto, puede considerarse un diseño antiviral de amplio espectro. Con el análogo de nucleósi-

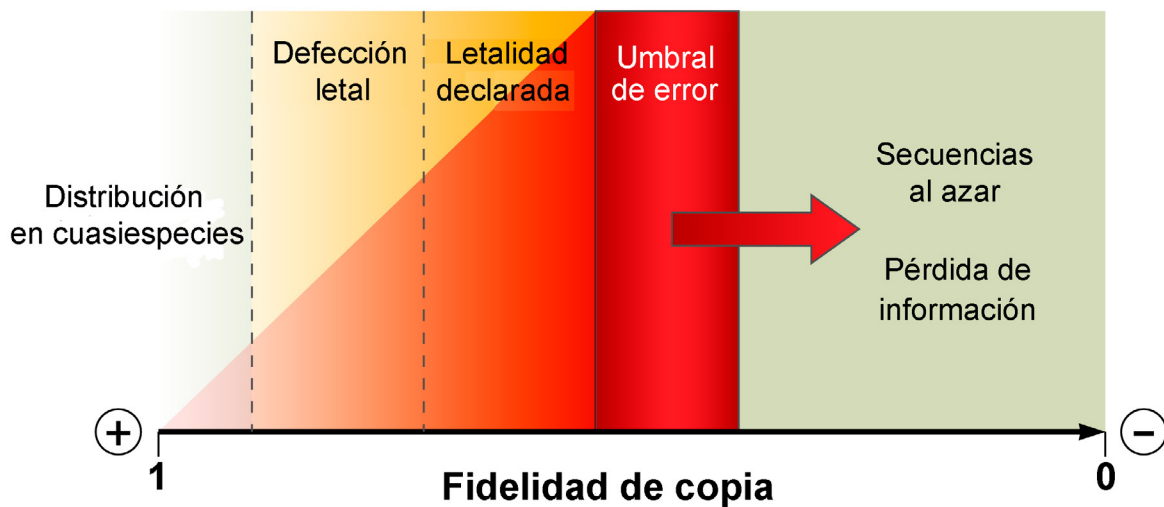


Figura 21. Esquema que ilustra el concepto de umbral de error de la teoría de cuasiespecies y su aplicación a mutagénesis letal de virus como estrategia antiviral. El eje horizontal abarca los límites posibles de fidelidad de copia de un molde para dar genomas progenie durante la replicación de un virus. El extremo con fidelidad 1 representa ausencia de errores de copia, una situación incompatible con el origen de la vida y su evolución. El extremo de fidelidad 0 significa que cada nucleótido de un molde se puede copiar en cualquier otro nucleótido, lo que resulta incompatible con el mantenimiento de información y, por tanto, de rasgos heredables. La bajada de fidelidad (tránsito desde la izquierda a la derecha de la imagen) se logra experimentalmente mediante agentes mutagénicos, generalmente análogos de nucleótido, que aumentan la tasa de error durante la replicación del virus, pero que no afectan a la fidelidad de las polimerasas celulares. El deterioro de la estabilidad de las cuasiespecies comprende una fase de defección letal en la que genomas defectivos generados por mutagénesis interfieren con la capacidad replicativa del conjunto. A ella sigue una fase de letalidad declarada en la que un exceso de mutaciones empuja al virus a cruzar de modo irreversible el umbral de error. Una vez cruzado, las secuencias genómicas han perdido su información y el virus se ha extinguido. Los acontecimientos resumidos en el esquema son la base de la mutagénesis letal como estrategia antiviral. La figura ha sido adaptada, con permiso, de Domingo *et al.* (2012). En esa referencia y en la de Perales *et al.* (2019) se dan citas bibliográficas acerca de los experimentos que justifican el esquema mostrado y la situación actual de las investigaciones acerca del concepto de umbral de error y su aplicación a la extinción de virus.

do favipiravir ha ocurrido algo parecido a lo acontecido hace dos décadas con la ribavirina; esto es, que tras décadas de su uso (a menudo como tratamiento compasivo) pensando que era un inhibidor de la multiplicación de algunos virus (principalmente virus respiratorio sincitial humano, arenavirus hemorrágicos y virus de la hepatitis C) se demostró que ejercía una actividad mutagénica. El favipiravir fue aprobado como agente antigripal en Japón como inhibidor de la polimerasa, y en realidad parte de su acción antiviral se debe a su carácter mutagénico de amplio espectro (Perales *et al.*, 2019). El favipiravir muestra también actividad mutagénica para SARS-CoV-2 (Shannon *et al.*, 2020) y es uno de los compuestos más promete-

dores que se están investigando para controlar farmacológicamente la COVID-19. Resulta considerablemente sorprendente que compuestos como la ribavirina y el favipiravir, que fueron aprobados para su uso en humanos con el convencimiento que se trataba de inhibidores de la multiplicación de los virus, es posible que hayan venido ejerciendo parte de sus efectos beneficiosos por mutagénesis letal, sin ser advertido ni por médicos ni por farmacólogos. Todo sugiere que estamos ante los primeros pasos de un nuevo capítulo de la farmacología antiviral. **Esperemos que la necesidad de controlar la COVID-19 dinamice investigaciones novedosas sobre diseño de vacunas y terapias de amplio espectro.**

ENFERMEDADES EMERGENTES COMO NUEVA DISCIPLINA CIENTÍFICA

El concepto de emergencia fue expresado por primera vez en la literatura médica por Paul Brès, jefe de Virus de la OMS en Ginebra, en su obra *Medidas de salud pública en emergencias causadas por epidemias*, que aparece en 1987, dos años antes de la Conferencia de los Institutos Nacionales de Sanidad de EE.UU. sobre virus emergentes, en 1989 (Brès, 1987; Morse y Schluederberg, 1990), y que acuñó el nombre de «infecciones emergentes».

Durante el siglo XX la emergencia de nuevas enfermedades infecciosas se solidificó como objeto de estudio científico multidisciplinar, con interesantes conexiones con otras áreas de la microbiología y la virología. Esta visión científica tuvo a nuestro juicio uno de sus puntos de arranque en informes sucesivos del Instituto de Medicina de las Academias Nacionales de los Estados Unidos. Estos informes fueron el resultado de minuciosos análisis por grupos de expertos que recapitulaban múltiples facetas del problema (Smolinski *et al.*, 2003).

A la luz de estos informes y de cómo han ocurrido las emergencias de nuevos virus o las reemergencias de virus previamente descritos, queda patente que se trata de acontecimientos impredecibles que dependen de múltiples factores, muchos interconectados entre sí. Aquí habría pocas dudas sobre la afirmación de S.J. Gould acerca de que, si pudiéramos repetir la historia evolutiva de nuestra biosfera desde sus inicios, el resultado sería totalmente distinto (Gould, 1989). Cada historia evolutiva paralela daría constelaciones de patógenos distintos en el espacio y en el tiempo. Es una lástima que no sea una cuestión abordable experimentalmente.

El informe del Instituto de Medicina de los Estados Unidos destaca 13 factores que pueden influir en la emergencia y reemergencia de enfermedades infecciosas. Expresados sucintamente son: 1) cambio y adaptabilidad de los microbios; 2) susceptibilidad a infecciones acrecentada por una respuesta inmune debilitada y por malnutrición; 3) condiciones climáticas; 4) modificaciones de los ecosistemas que afecta a vectores de los virus; 5) demografía humana, incluyendo

urbanización y envejecimiento; 6) desarrollo económico y explotación de la tierra; 7) viajes y comercio a nivel internacional; 8) tecnología e industria; 9) colapso de medidas de salud pública; 10) pobreza y desigualdades sociales; 11) guerra y hambre; 12) falta de voluntad política; y 13) daño intencionado mediante bioterrorismo o agroterrorismo (Smolinski *et al.*, 2003).

Aunque detallar ejemplos de cada uno de estos factores extendería demasiado este artículo, el lector sin duda podrá identificar varios de ellos como participantes en brotes repetidamente descritos, como son los de Ébola o monkeypox en África o la reciente COVID-19 a nivel planetario. Al detenerse en la lista de factores se comprende el papel acelerador de la globalización creciente en la que estamos irreversiblemente instalados. Aunque, como hemos visto en apartados anteriores, las epidemias han acompañado a las poblaciones humanas desde los tiempos pretéritos sobre los que tenemos (o podemos deducir fiablemente) información, queda como incógnita si a nivel cuantitativo las emergencias y reemergencias han sido más frecuentes durante el último siglo, en el que la urbanización y globalización han adquirido una mayor presencia. Se ha estimado que durante las últimas décadas nuevos agentes patógenos han irrumpido en la población humana a razón de uno por año, aunque la mayoría de ellos han pasado inadvertidos al no experto, por su limitada incidencia en salud pública (ver, por ejemplo, Morse, 1993). Conviene también tener en cuenta las modernas «zoonosis en el dormitorio» por el masivo contacto que se produce hoy día con animales domésticos y, cada vez más, animales salvajes (Chomel y Sun, 2011), que describen numerosas infecciones humanas y brotes, a partir de contacto íntimo (acceso a la cama) con distintos animales de compañía, especialmente perros y gatos.

Quizás una de las lecciones que hemos aprendido es que la mayoría de nuevos virus patógenos humanos tienen un origen zoonótico (Wolfe *et al.*, 2007), lo que debería alertar (como vienen haciendo los expertos en epidemiología de la gripe) de los peligros de contactos masivos (en mercados y ferias) entre animales y hombres. En todos los saltos a nuevas especies de hospedadores, los virus, tanto de animales como de plantas, se aprovechan de su gran capacidad de variación genética, como ya hemos justificado antes. En Wolfe *et al.* (2007) se sistematizan cinco estadios de evolución de patógenos animales para causar enfermedad en el hombre.

Una comprensión de los mecanismos moleculares que presiden los cambios en los genomas víricos revela que a ese nivel los acontecimientos son impredecibles; ¿qué mutación ocurrirá cada vez que un molde se copia por una polimerasa?, ¿cuándo se dará la constelación de mutaciones o recombinantes que confieran aptitud al virus para instalarse en un nuevo hospedador? Así tenemos el origen recombinante de SIV de chimpancés (*Cercopithecus nictitans, cephus o mona/Cercocebus torquatus torquatus*) y su paso al hombre, originando en él el VIH-1 o el VIH-2 a partir del *Cercocebus atys*.

El salto de especies, la probabilidad de infección de un individuo de una especie distinta, aumenta con la abundancia de «donantes» infectados y la frecuencia de «encuentros», y disminuye con la distancia filogenética de las especies implicadas. Va a depender de su variabilidad genética en su capacidad para evadir barreras moleculares, defensas humorales y celulares, como receptores específicos de membrana. O como la abundancia de ratas con pulgas en el caso de la peste y su notable transmisión a pesar de la elevada distancia filogenética y, en el caso del tifus exantemático, el hacinamiento en locales donde existan personas con piojos infectados. Por el contrario, en el caso del SIDA, escasos contactos pero gran cercanía filogenética (Lloyd-Smith *et al.*, 2009).

Parece muy claro que se superponen incertidumbres a distintos niveles, que hace que la ciencia de las enfermedades emergentes sea lo que el físico Per Bak decía de la irrelevancia de los experimentos en el estudio de la evolución, contrariamente a la capacidad de predicciones experimentales en el campo de la física. Como dice Bak, la historia, al igual que la evolución, es simplemente «una maldita cosa tras otra». Podemos explicar lo que ocurrió a posteriori, pero no podemos predecir lo que va a ocurrir (Bak, 1996). **Esta es la severa limitación a la que se enfrentan los modernos «cazadores de virus»: facilidad para describir, pero imposibilidad para predecir.** En el capítulo **La enfermedad y la epidemia en la historia** hemos enumerado varias instituciones dedicadas a seguimientos que tratan de minimizar las incertidumbres y evitar las consecuencias de las grandes pandemias, que son una constante en la historia de la humanidad. Sirven como recordatorio permanente de nuestra vulnerabilidad en una biosfera que deberíamos compartir, pero no dominar. Incluso actualmente, con la COVID-19, una vez caracterizado el virus

causal, con un seguimiento del patógeno a nivel molecular y disponiendo de herramientas bioinformáticas sin precedentes en la historia de la biomedicina, ha resultado imposible predecir el devenir de la epidemia. **Las incertidumbres de cada infección individual a nivel molecular se proyectan a nivel epidemiológico.**

Todo ello nos indica la urgente necesidad de potenciar la vigilancia epidemiológica, como se está instaurando en distintas partes del mundo, a la que nos hemos referido en un párrafo anterior y que comentábamos en el capítulo **La enfermedad y la epidemia en la historia**, con la creación de una Red de Centros para la Investigación de las Enfermedades Infecciosas Emergentes (Network of Centers for Research in Emerging Infectious Diseases, CREID) en Asia, Oriente Medio, África y América del Sur y Central.

Todo ello vendría a potenciar el Sistema de Información sobre Salud Animal de la Oficina Internacional de Epizootias, que incluye un Sistema de Alerta Rápida Internacional, en estrecho contacto con la OMS y la FAO. Otra fuente muy valiosa de información rápida sobre brotes que aparezcan en cualquier lugar del mundo es a través de Pro-MED de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas.

Sin embargo, y como prueba la gran pandemia de la COVID-19, el nivel de vigilancia es insuficiente, ya que se basa fundamentalmente en las especies de interés económico y la vigilancia de especies salvajes es poco intensa o inexistente en países en vías de desarrollo. En este sentido, conviene tener en cuenta la existencia de más de 15.000 especies, solo de mamíferos y aves, con una distribución mundial, junto a una descoordinación entre vigilancia humana, animal y de la vida salvaje.

Por otra parte, se conoce que muchos patógenos de mamíferos están claramente asociados con hospedadores invertebrados: bacilo de la peste, *Yersinia pestis*, que coloniza pulgas, y la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* de la enfermedad de Lyme, garrapatas. La *Yersinia pestis* ha evolucionado de un antecesor similar a *Yersinia pseudotuberculosis* y el *Bacillus anthracis*, del *Bacillus thuringiensis* asociado a insectos. El propio paludismo tiene al hombre solo como vector, siendo el hospedador definitivo el mosquito.

Vulnerabilidad de un planeta hiperconectado

La COVID-19 ha tenido consecuencias socioeconómicas sin precedentes en la historia de la humanidad, entendida como todo el conjunto de habitantes del planeta. Ha representado una demostración de la vulnerabilidad de la especie humana frente a las enfermedades infecciosas debido a las múltiples vías de contacto que pueden expandir a un patógeno alrededor del mundo en semanas. Esta vulnerabilidad se estaba ya insinuando con los crecientes problemas derivados de la selección de bacterias multirresistentes a antibióticos y de virus resistentes a antivirales. A pesar de ello, la capacidad de respuesta científica ante la pandemia ha sido muy notable, considerando el tiempo transcurrido desde los primeros casos a la identificación del agente causal y su seguimiento casi a tiempo real en los meses que siguieron, reflejado en miles de secuencias genómicas depositadas en las bases de datos, así como el desarrollo acelerado de varias vacunas. Todo ello representa un contrapunto a varios aspectos negativos, en buena parte derivados del conflicto entre intereses económicos y sanitarios. A pesar de las enseñanzas de la COVID-19, se vislumbra una gran resistencia a tomar medidas para frenar los factores de globalización que facilitan la emergencia y limitan el control de agentes infecciosos (viajes intercontinentales, transportes de mercancías, monocultivos, pérdida de diversidad biológica, cambio climático, etc.).

Vivimos hiperconectados en el espacio y en el tiempo, lo que conduce a un exceso de información. A esta última se añade una notoria falta de discernimiento entre noticias (científicas o de otra índole) que han sido contrastadas de modo riguroso, frente a otras que llegan a los medios de comunicación sin ningún tipo de filtro para comprobar no tan solo su veracidad, sino incluso su verosimilitud. Esta hipercomunicación incontrolada también es explotada por políticos influyentes que generan estados de opinión en amplios sectores de población que carecen de medios para verificar informaciones. La verdad se está convirtiendo en secundaria frente a eslóganes transmisores de conceptos sin base. **El negacionismo de la COVID-19, ampliamente expuesto en los medios de comunicación, es una consecuencia inmediata de no desear indagar acerca de hechos objetivamente verificables. Es un fracaso de la penetración en la sociedad de la ciencia como parte de la cultura y un éxito, políticamente bien explotado, de la irracionalidad.** La época

COVID-19 está resultando muy distinta de la que a finales del siglo pasado intuíamos (equivocadamente) como una que se anticipaba como anclada en la cultura y la ciencia, movida por actitudes constructivas, meditadas y racionales. Nada de ello está ocurriendo. Como ejemplos, dentro del ámbito que nos ocupa, cabe mencionar la falacia de que el SARS-CoV-2 fue creado en un laboratorio de investigación, expresada sin evidencia que lo justifique. A ese mismo grupo pertenecen las absurdas acusaciones de culpabilidad a China por las desgracias planetarias que conlleva la COVID-19. Nos retrotrae a los designios divinos como explicación de las epidemias narradas en apartados anteriores, desde la *Epopeya de Gilgamesh*.

Además de obligarnos a una revalorización de la salud global (Nájera, 2019; Reid *et al.*, 2021), la COVID-19 está evidenciando la necesidad de una interpretación más científica del mundo en que vivimos. Necesitamos ciencia interdisciplinar que vaya más allá de las ciencias experimentales clásicas, que refuerce los estudios sobre medio ambiente y que abarque el ámbito social y económico. Aunque parecen objetivos inalcanzables, deberían establecerse nuevos códigos de valores y comportamiento. (Alguno de estos puntos fueron tratados en una discusión promovida por varias academias españolas y que puede encontrarse en el enlace indicado en las referencias [Domingo, 2021; Verdaguer, 2021].) **Lamentablemente, a pesar de la COVID-19, en España sigue sin apoyarse a la ciencia (ni la sanitaria ni otras), lo que está contribuyendo a un gradual deterioro de la situación social y económica y a la ausencia de perspectivas motivadoras para los jóvenes.**

En el momento de concluir este relato no podemos todavía calibrar las consecuencias de la COVID-19 ante la declaración de vulnerabilidad que ha representado para todos quienes no estuvieran familiarizados con las advertencias de Josua Lederberg sobre el arsenal de «trucos» disponible por el mundo microbiano, muy especialmente por los virus ARN para sobrevivir (Lederberg, 1993).

CONSIDERACIONES FINALES

1. La enfermedad infecciosa y, por ende, las epidemias/pandemias son el resultado de interacciones moleculares sin ninguna consideración teleológica.
2. Las epidemias han acompañado a la humanidad desde su origen y aun antes, en las poblaciones de homínidos.
3. La mayor parte de estas infecciones provienen de reservorios animales, que afectaron al hombre desde la caza, la domesticación de los animales y la formación de grandes acúmulos de población con el origen de las ciudades.
4. Las epidemias se incrementaron y difundieron especialmente con las condiciones de hacinamiento producto de la revolución industrial y las condiciones míseras creadas por la explotación de la clase obrera.
5. Dentro de las enfermedades producidas por virus es especialmente relevante el fenómeno de la variabilidad genética a través de los mecanismos de variación/selección y recombinación, originando poblaciones de cuasiespecies, en individuos, órganos y tejidos.
6. La biología molecular aplicada al estudio del genoma, al diagnóstico y al desarrollo de vacunas ha supuesto un enorme avance en la lucha frente a estas enfermedades.
7. Incrementar la vigilancia de los factores de riesgo posibles, especialmente fauna salvaje y aun invertebrados. Hacerlo de forma sistemática, por países, por zonas, por ecosistemas, con objeto de organizar mapas que nos orienten geográficamente de los riesgos posibles. Tener en cuenta que existen más de 15.000 especies solo de mamíferos y aves, con distribución mundial.
8. La educación para la salud con la adopción de las medidas preventivas adecuadas en cada caso es una forma de protección clásica, de gran eficacia.

9. Centralización y difusión de la información a partir de la creación de un Centro Internacional de Vigilancia o, probablemente mejor, una Red Coordinada de Centros a disposición de todos los países, para la rápida adopción de medidas preventivas. Todo ello sin menoscabo de las funciones encomendadas a la Oficina Internacional de Epizootias, la Alerta Rápida Internacional llevada a cabo por OMS y FAO, así como el sistema de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas (Pro-MED).

10. Necesidad de adopción de medidas políticas y económicas para paliar diferencias entre países, permitiendo la asequibilidad de vacunas y medicamentos a todos los continentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abe, T., Ishikawa, T., Nishibe, M., Nakata, I., Tenjin, S. (1922).** An experimental study of filtering property of influenza virus upon certain animals. In *Studies on Influenza From the Influenza Research Committee*, The Government Institute for Infectious Diseases. Tokyo: Tokyo Imperial University.
- Abraham, T. (2018).** Polio. The odyssey of eradication. C. London: Hurst & Co. (Publishers) Ltd.
- AIDS (2014).** Melbourne Declaration: Nobody left behind.
- Al Khatib, H.A., Benslimane, F.M., Elbashir, I.E., Coyle, P.V., Al Maslamani, M.A., Al-Khal, A., Al Thani, A.A., Yassine, P.M. (2020).** Within-host Diversity of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients with variable disease severities. *Front Cell Infect Microbiol.* 10:575613.
- Allen, P.L. (2000).** *The Wages of Sin, Sex and Disease. Past and Present.* Chicago and London: The University of Chicago Press.
- American Medical Association (2019).** Routine Universal Screening for HIV. <https://www.ama-assn.org/delivering-care/ethics/routine-universal-screening-hiv>.
- Andrewes, C.H. (1967).** *The Natural History of Viruses.* London: Weidenfeld and Nicolson.
- Arias, A., Thorne, I., Goodfellow, I. (2014).** Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. *eLife* 3: e03679.
- Arkwright, J. (1919).** A criticism of certain recent claims to have discovered and cultivated the filter-passing virus of trench fever and of influenza. *Brit Med J.* 2:233-236.
- Artenstein, M.S. and Miller, W.S. (1966).** Air sampling for respiratory disease agents in army recruits. *Bacterio Rev.* 30:571-572.
- Bak, P. (1996).** *How Nature Works. The science of self-organized criticality.* New York: Springer-Verlag.
- Barberis, I., Myles, P., Ault, S.K., Bragazzi, N.L., Martini, M. (2016).** History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. *J Prev Med Hyg.* 57(3):115-120.
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, R., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., et al. (1983).** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science.* 225:63-66.
- Barry, J.M. (2004).** *The Great Influenza. The Epic History of the deadliest plague in history.* New York: Viking.
- Beigel, J.H., Tomashek, K.M., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, B.S., Kalil, A.C., et al. (2021).** Remdesivir for the treatment of COVID-19. Final report. *N Eng J Med.* 383(19):1813-1826.

- Beltrán Moya, J.L. (2006).** Historia de las epidemias en España y sus colonias (1348-1919). Madrid: La Esfera de los Libros.
- Bernard, C. (1878).** La Science Experimentale. Paris: Baillière.
- Bianucci, R., Benedictow, O.J., Fornaciari, G., Giuffra, V. (2013).** Quinto Tiberio Angelerio and New Measures for controlling plague in 16th century Alghero, Sardinia. *Emerg Infect Dis.* 19(9):1478-1483.
- Biblia de Jerusalén (1998).** Éxodo. Las plagas de Egipto – La Pascua. 7.^a plaga: La granizada. Bilbao: Desclée de Brouwer. p. 82.
- Binder, A. (1918).** Studien zur Aetiologie der Influenza. Zur mikroskopischen Diagnose der Influenza. *Münchener Medizinische Wochenschrift.* 65:1397-1398.
- Boëz, L. (1925).** Les microbes filtrables des voies respiratoires dans l'influenza et le coryza aigu. *Annales de l'Institut Pasteur.* 39:833-854.
- Bottéro, J. (2007).** La Epopeya de Gilgamesh. El hombre que no quería morir. 3.^a ed. Humanes (Madrid): Akal Oriente.
- Bottéro, J., Kramer, S.N. (2004).** Cuando los dioses hacían de hombres. Mitos cosmogónicos. Madrid: Akal.
- Bradford, J., Bashford, E., Wilson, J. (1919).** Preliminary report on the presence of a «filter passing» virus in certain diseases with special reference to trench fever, influenza and nephritis. *Brit Med J.* 1:127-128.
- Brereton, G. (2018).** I am Ashurbanipal, King of the World, King of Assyria. Thy BP Exhibition. British Museum. London: Thyames and Hudson.
- Brès, P. (1987).** Medidas de Salud Pública en emergencias causadas por epidemias. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Bresalier, M. (2013).** 80 years ago: MRC researchers discover viral cause of flu. *The Guardian.* 8 July. <https://www.theguardian.com/science/the-h-world/2013/jul/08/influenza-virus-discovery-mrc-nimr>
- Cevik, M., Kupalli, K., Kindrachuk, J., Peiris, M. (2020).** Virology, transmission and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 23 October. <http://www.bmj.com/>
- Chomel, B., Sun, B. (2011).** Zoonosis in the bedroom. *Emerging Infectious Diseases.* 17(2):167-172.
- Chowell, G., Erkoreka, A., Viboud, C., Echeverri-Dávila, B. (2014).** Spatial-temporal excess mortality patterns of the 1918-1919 influenza pandemic in Spain. *BioMed Central Infectious Diseases.* 14:371.
- Clarke, D.K., Duarte, E.A., Moya, A., Elena, S.F., Domingo, E., Holland, J. (1993).** Genetic bottlenecks and population passages cause profound fitness differences in RNA viruses. *J Virol.* 67(11):222-228.

- Cliff, A., Haggett, P., Smallman-Raynor, M. (2004).** World Atlas of Epidemic Diseases. London: Arnold.
- Cohen, J. (2021).** Further evidence supports controversial claim that SARS-CoV-2 genes can integrate with human DNA. Science. May, 5. <https://www.science.org/content/article/further-evidence-offered-claim-genes-pandemic-coronavirus-can-integrate-human-dna>.
- Collier, R. (1974).** The Plague of the Spanish Lady. London: MacMillan.
- Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., et al. (2020).** Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
- Cummings, S. (1919).** Cultivation of a filter-passing organism in influenza. Lancet. 1:528.
- Delgado, E., Thomson, M.M., Villahermosa, M.L., Sierra, M., Ocampo, A., Miralles, C., et al. (2002).** Identification of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain, which exhibits a pseudotype-like virion structure. J Acquir Immune Defic Syndr. 29:536-543.
- Derweiler, H., Hodge, W. (1924).** An attempt to isolate a filter-passing virus in epidemic influenza. J Exp Med. 39:43-50.
- Domingo, E. (2020).** Virus as Populations, Composition, Complexity, Quasispecies, Dynamics, and Biological Implications. Academic Press, Elsevier Inc.
- Domingo, E. (2021).** El SARS-CoV a nivel poblacional, ¿algo nuevo? Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 2.^a Jornada Conjunta de las Reales Academias. Madrid, 19-20 de enero.
- Domingo, E., Perales, C. (2019).** Viral quasispecies. PLoS Genet. 15(10):e1008271.
- Domingo, E., Perales, C. (2021).** The time for COVID-19 vaccination. J Virol. doi:10.1128/JVI.02437-20.
- Domingo, E., Sheldon, J., Perales, C. (2012).** Viral quasispecies evolution. Microbiol Mol Biol Rev. 76(2):159-216.
- Dujarric de la Rivière, M. (1918).** La grippe est-elle une maladie à virus filtrant? Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 167:606-607.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2020).** <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>
- Fast Track Ending the AIDS Epidemic by 2030. (2014).** World AIDS Day Report, 2014.
- Fejes, L. (1919).** Die Aetiologie der Influenza. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 45:653-654.

- Flexner, S. (1917).** William Henry Welch. 372. Citado en Barry (2004).
- Flügge, C. (1896).** Die Mikroorganismen. Zeitschrift für Hygiene und infektionskrankheiten. 3.^a ed. Tratado de higiene y bacteriología sanitaria. Tomo I. Traducción del Dr. A. Álvarez Cienfuegos y Cobos. Casa Editorial Calleja, 1916.
- Gartland, A.J., Li, S., McNevin, J., Tomaras, G.D., Gottardo, R., Janes, H., Fong, Y., et al. (2014).** Analysis of HLA A*02 association with vaccine efficacy in the RV144 HIV-1 vaccine trial. *J Virol* 88(15):8242-8255.
- Gerone, P.J., Couch, R.B., Geefer, G.V., Douglas, R.G., Derrenbacher, E.B., Knight, V. (1966).** Assessment of experimental and natural viral aerosols. *Bacterio Rev.* 30:576-584.
- Gibson, H., Bowman, F., Connor, J. (1918).** A filtrable virus as the cause of the early stage of the present epidemic of influenza. *Brit Med J.* 4:645-646.
- Gil, F. (1786).** Disertación físico-médica en la cual se prescribe un método seguro de preservar a los pueblos de viruelas hasta lograr la completa extinción de ellas en todo el Reyno. 2^a edición. Madrid: Viuda de Ibarra, Hijos y Compañía.
- Gordon, M. (1922).** The filter passer of influenza. The properties of filtrable viruses. *J Roy Army Med Corps.* 39:1-13.
- Gould, S.J. (1989).** Wonderful life: The Burgess Shale and the Nature of History. New York: W.W. Norton.
- Grist, N.R. (1979).** Pandemic Influenza 1918. *British Medical Journal.* 2(6205):1632-3.
- Guedj, J., Piorkowski, G., Jacquot, F., Madelain, V., Nguyen, T.H.T., Rodallec, A., et al. (2018).** Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: a translational study in cynomolgus macaques. *PloS Medicine.* 15(3):e1002535.
- Hall, M. (1920).** A study of the lesions produced by filtrates of influenza sputum. *Arch Int Med.* 26:612-629.
- Haygarth Parsons, J. (1784).** Of the manner in which the influenza of 1775 and 1782 spread by contagion in Chester and its Neighborhood. En: Margaret Delacy. The Conceptualization of Influenza in Eighteen Century. *Bulletin of the History of Medicine.* 67(1):74-118.
- Hirst, G.K. (1941).** The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza viruses. *Science.* 94:22-23.
- History of HIV Vaccine Research (2018).** National Institute of Allergy and Infectious Diseases. October, 22.
- HIV Sequence Database.** Los Alamos National Laboratory. <http://www.hiv.lanl.gov>
- Holland, J.J., Domingo, E., de la Torre, J.C., Steinhauer, D.A. (1990).** Mutation frequencies at defined single codon sites in vesicular stomatitis virus and poliovirus can be increased Orly slightly by chemical mutagenesis. *J Virol.* 64:3960-3962.

- Horden, P. (1992).** Disease, dragons and Saints: the Management of epidemias in the Dark Ages. En: Terence Ranger and Paul Slack (eds.). *Epidemic and Ideas*. Cambridge (Massachusetts): Cambridge University Press.
- Huxman, J. (1739).** Observations on the Air and Epidemic Diseases. *Medical Transactions of the Royal College of Physicians*. En: Margaret Delacy. *The Conceptualization of Influenza in Eighteen Century*. *Bulletin of the History of Medicine*. 67(1):74-118.
- Iniciativa 90-90-90. (2014).** FMS. XX International AIDS Conference on AIDS. Melbourne. Julio, 2014.
- Jordan, E. (1927).** Epidemic Influenza. *J Am Med Assoc*. 73. Citado por Barry (2004).
- Kadam S.B., Sukhramani G.S., Bishnoi, P., Pable, A.A., Barvkar, V.T. (2021).** SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. 61(3):180-202.
- Keegan, J. (1918).** The prevailing pandemic of influenza. *J Am Med Assoc*. 71:1051-1055.
- Kennedy, D.A., Read, A.F. (2020).** Monitor for COVID-19 vaccine resistance evolution during clinical trials. *PloS Biol*. 18:e3001000.
- Koen, J.S. (1919).** A Practical Method for Field Diagnosis of Swine Diseases. *Am J Vet Med*. 14:468-470.
- Kramer, S.N. (2015).** La Historia empieza en Sumer. 39 Primeros Testimonios de la Historia Escrita. Primera edición inglesa, 1956. 1.^a edición castellana. Madrid: Alianza Editorial.
- Krammer, F. (2020).** SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. <https://doi/10.1038/s41586-020-2798-3>.
- Krammer, F., Smith, G., Fouchier, R., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P.C., et al. (2018).** Influenza. *Nature reviews. Disease primers*. 4(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>.
- Landovitz, R. Referido por Cohen, J. (2020).** Long acting injectable drug prevents HIV infections. *Science*. 18 May.
- Larsen, J.R., Martin, M. R., Martin, J.D., Kuhn, P., Hicks, J.B. (2020).** Modeling the Onset of Symptoms of COVID-19. *Front Public Health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00473>.
- Lederberg, J. (1993).** Viruses and humankind: intracellular symbiosis and evolutionary competition. En: *Emerging Viruses*. Morse, S.S., (ed.). Oxford: Oxford University Press. p. 3-9.
- Leschke, E. (1919).** Untersuchungen zur Aetiologie der Grippe. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 56:11-12.
- Lister, F. (1922).** A filter-passing, micro-organism associated with influenza. *South African Medical Record*. 20:434-436.

- Little, T.R., Garofalo, C.J., Williams, P.A. (1918).** The Absence of the Bacillus Influenzae in the Exudate from the Upper Air-passage in the Present Epidemic. *The Lancet*. 192(4950): 31-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)53550-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)53550-8).
- Lloyd-Smith, J.O., Dylan, G., Pepin, K.M., Pitzer, V.E., Pullian, J.R.C., Dobson, A.P., et al. (2009).** Epidemic Dynamics at the Human-Animal Interface. *Science*. 326(5958):1362-1367.
- Loeb, L.A., Essigmann, J.M., Kazazi, F., Zhang, J., Rose, K.D., Mullins J.I. (1999).** Lethal mutagenesis of HIV by mutagenic nucleoside analogues. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 96(4): 1492-1497.
- Loewe, L., Zeman, F. (1921).** Cultivation of a filtrable organism from the nasopharyngeal washings in influenza. *J Am Med Assoc*. 76:986-988.
- Lopez Angel, C.J., Tomaras, G.D. (2020).** Bringing the path toward an HIV-1 vaccine into focus. *PloS Pathog*. 16(9):e1008663.
- Lovatto, A., de Filippis, C. (2020).** Clinical presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear, Nose & Throat Journal*. doi: 10.1177/0145561320920762.
- Maitland, H., Cowan, M., Derweiler, H. (1920).** The aetiology of epidemic influenza: experiments in search of a filter-passing virus. *Brit J Exp Path*. 1:263-281.
- Majno, G. (1975).** *The Healing Hand. Man and Wound in the Ancient World (from tree wounds to human wounds)*. Cambridge (Massachusetts): Harvard University Press.
- McClelland, L., Hare, R. (1941).** The adsorption of influenza viruses by red cells and a new in vitro method for measuring antibodies for influenza virus. *Can Publ Hlth J*. 30:530-538.
- Morens, D.M., Taubenberger, J.K., Fauci, A.S. (2009).** The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus. *N Engl J Med*. 361(3):225-229.
- Morse, S.S. (1993).** *Emerging Viruses*. Oxford: Oxford University Press.
- Morse, S.S., Schluederberg, A. (1990).** *Emerging Viruses. The Evolution of Viruses and Viral Diseases*. *J Inf Dis*. 162:1-7.
- Nájera, I, Holguín, A., Quiñones Mateu, M.E., Muñoz Fernández, M.A., Nájera, R., López Galíndez, C., Domingo, E. (1995).** Pol gene quasiespecies of human immunodeficiency virus: mutations associated with drug resistance in patients undergoing no drug therapy. *J Virol*. 69:23-31.
- Nájera, R. (2001).** Mitología y Epidemias. San Jorge y el Dragón. *Revista de la Sociedad Española de Virología*. 14:2-5.
- Nájera, R. (2009).** Virus mutantes y pandemias: nueva epidemiología y nueva morbilidad global. *Temas para el Debate*. 180:47-52.

- Nájera, R. (2019).** El Instituto de Salud Carlos III en el marco de la evolución de la Salud Pública. Madrid: Instituto de Salud Carlos III.
- Nájera, R., Delgado, E., Pérez Álvarez, L., Thomson, M. (2002).** Genetic recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic. *AIDS*. 16(Suppl 4):S3-16.
- Nájera Angulo, L. (1950).** Visión Panorámica de la Epidemiología Contemporánea. Conferencia pronunciada en el Salón de Actos de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario en oportunidad de inaugurarse los cursos especiales dictados por esta Facultad de Higiene. Santa Fe (Argentina): Imprenta de la Universidad.
- Nicolle, C., Lebailly, C. (1918).** Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe. *Comptes Rendis de l'Académie de Sciences*. 167:607-610.
- NIH News (2020).** NIH establishes Centers for Research in Emerging Infectious Diseases. National Institutes of Health. News Releases. 29/8/20.
- ONUSIDA (2020).** Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de SIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH. <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
- Organización Mundial de la Salud (2020).** Coronavirus disease (COVID-19). Latest update – 12 October 2020. What are the symptoms of COVID-19?
- Osler, W. (1919).** The Old Humanities and the new science. The Presidential Address delivered before the Classical Association at Oxford. *British Medical Journal*. 2(3053):1-2
- Parsons, H.F. (1891).** Report of the Influenza Epidemic of 1889-1890. London: Her's Majesty's Stationery Office.
- Perales, C., Gallego, I., de Avila, A.I., Soria, M.E., Gregori, J., Quer, J., Domingo, E. (2019).** The increasing impact of lethal mutagenesis of viruses. *Future Med Chem*. 11(13):1645-1657.
- Perroncito, E. (1878).** Epizootia tifoide nei gallinacea. *Annali della Reale Accademia d'Agricoltura di Torino*. 21:87-126.
- Pino Campos, L.M., (2012).** La edición perdida de Quinto Tiberio Angelerio. *Fortunatae: Revista canaria de Filología, Cultura y Humanidades Clásicas*. 113-133.
- Pfeiffer, R. (1892).** Vorläufige Mittheilungen über die Erreger der Influenza. *Dtsch Med Wochenschr*. 18:28.
- Popovic, M., Sarngadharan, M. G., Read, E., Gallo, R. (1984).** Detection, isolation and continuous production of Cythopatic Retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 225:497-500.
- Porrás Gallo, M.I. (2020).** La Gripe Española. 1918-1919. Madrid: Catarata.
- Potter, C.W. (1988).** Chronicle of influenza pandemics. En: Nicholson, K.G., Webster, R.G., Hay, A.J. (eds.). *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science.

- Prell, H.I. (1918).** Die Erreger der Influenza. Münchener Medizinische Wochenschrift. 65:1398-1399.
- Pringle, J. (1762).** Letters Communicated to Medical Observations and Inquiries (Foterhill). Society of Physicians. 2:187-212.
- Proust, A. (1903).** Tratado de Higiene. Madrid: Sucesores de Hernando.
- Reid, M., Abdool-Karim, Q., Geng, E., Goosby, E. (2021).** How will COVID-19 transform global health post-pandemic? Defining research and investment opportunities and priorities. PLoS Med. 18(3):e1003564.
- Richman, D.D., Wrin, T., Little, S.J., Petropoulos, C.J. (2003).** Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. Proc Nat Acad Sci (USA). 100:4144-4149.
- Rolland, M., Gilbert, P.B. (2021).** Sieve analysis to understand how SARS-CoV-2 diversity can impact vaccine protection. PLoS Pathog. 17(3):e1009406.
- Rosenau, M.J., Keejen, W.J., Goldberber, J., Lake, G.C. (1921).** Experiments upon volunteers to determine the cause and mode of spread of influenza. Boston, November and December 1918. Treasury Department, United States Public Health Service. Hygienic Laboratory Bulletin. 123:5-41.
- Schäffer, W. (1955).** Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die Viren der Influenza and Klassischen Geflügelpest. Naturforsch. 10:81-91.
- Selter, H. (1918).** Zur Aetiologie der Influenza. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 44:932-933.
- Shannon, A., Selisko, B., Le, N.-T.-T., Hutching, J., Touret, F., Pior, G., et al. (2020).** Rapid incorporation of favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. Nature Commun. 11:4682.
- Shope, R. (1931).** Swine influenza: III. Filtration Experiments and Etiology. J Exp Med. 54(3):373-385.
- Skinner, H.A. (1961).** The Origin of Medical Terms. 2nd Edition. Baltimore: The Williams & Wilkins Company.
- Smith, G.J.D., Vijaykrishna, D., Bahl, J., Lycett, S.J., Worobey, M., Pybus, O.G., et al. (2009).** Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature. 459:1122-1125. doi:10.1038/nature08182.
- Smith, W., Andrewes, C.H., Laidlaw, P.P. (1935).** Influenza: experiments on the immunization of ferrets and mice. Br J Exp Path. 16:291-302.
- Smolinski, M.S., Hamburg, M.A., Lederberg, J. (2003).** Microbial Threats to Health. Emergence, Detection and Response. Washington, D.C.: The National Academies Press.

- Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M.S., Penfold, R.S., Bowyer, R.C., et al. (2021).** Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*. 27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
- Tansey, E.M. (2008).** Keeping the culture alive: the laboratory technician in mid-twentieth-century British medical research. *Notes and Records on the Royal Society*. <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsnr.2007.0035>.
- Tardieu, A. (1884).** *Diccionario de Higiene Pública y Salubridad*. 2.^a ed. Madrid: Establecimiento Tipográfico de E. Rubiños.
- Tautenberger, J.K., Hultin, J.V., Morens, D.M. (2007).** Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. *Antiviral Therapy*. 12:581-591.
- Thomson, M.M., Pérez Álvarez, L., Nájera, R. (2002).** Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2:461-467.
- Trifonov, V., Khiabani, H., Greenbaum, B., Rabadan, R. (2009).** The origin of the recent swine influenza A(H1N1) virus infecting humans. *Eurosurveillance*. 14:17:1
- Trypsteen, W. van Cleemput, J., van Snippenberg, W., Gerlo, S. Vandekerchove, L. (2020).** On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body. A systematic review. *PloS Pathog*. 16(10): e1009037.
- Tucídides (1990).** *Historia de la Guerra del Peloponeso*. Tomos I y II. Torres Esbarranch, J.J. (trad.). Madrid: Biblioteca Clásica Gredos.
- Vaughan, V.A. (1926).** *A Doctors' Memories*. Indianapolis: Bobbs-Merrill. p. 428-429. Citado en Barry (2004).
- Verdaguer, N. (2021).** Cómo entra un virus en la célula. El caso de SARS-CoV-2. *Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 2.^a Jornada Conjunta de las Reales Academias. Madrid: 19-20 de enero (<https://youtu.be/wAl14eRz4y8>).
- Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019 (2020).** Actualización 30 de junio de 2020. Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH. Registro Nacional de Casos de SIDA. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Sistemas Autonómicos de Vigilancia Epidemiológica.
- Von Angerer. (1918).** Ein filtrierbaren Erreger der Grippe. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 65:1280.
- Wells, W.F. (1934).** Ana ir-borne infection: Study 11. Droplets and droplet nuclei. *American Journal of Hygiene*. 20:611-618.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan, H., Peto, R., Henao-Restrepo, A.M., Preziosi, M.P., Sathiyamoorthy, V., Abdool Karim, Q., et al. (2021).** Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 384(6):497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.

- Winslow, Ch.-E.A. (1943).** *The Conquest of Epidemic Diseases*. Princeton: Princeton University Press.
- Wolfe, N.D., Panosian Dunavan, C., Diamond, J. (2007).** Origin of major infectious diseases. *Nature*. 447:279-283.
- Woodcock, H. (1922).** Are the active principles of filter-passing and «ultramicroscopic» viruses living organisms or enzymes? *J Roy Army Med Corps*. 39:244-260.
- Yamanouchi, T., Sakakami, K., Iwashima, S. (1919).** The infecting agent in influenza, an experimental research. *Lancet*. 1:971.
- Yuhong, W. (2001).** Rabies and rabid dogs in Sumerian and Akkadian literature. *J Am Orient Soc*. 121:32-43.
- Zhang, L., Richards, A., Khalil, A., Wogram, E., Ma, H., Young, R.A., Jaenisch, R. (2020).** SARS-CoV-2 reverse transcribed and integrated into the human genome. <https://doi.org/10.1101/2020.12.12.422515>.
- Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M.I., Hughes, S., Young, R.A., Jaenisch, R. (2021).** Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultures human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 118:21. doi: 10.1073/pnas.2505968118.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., et al. (2020).** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 579(7798): 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

