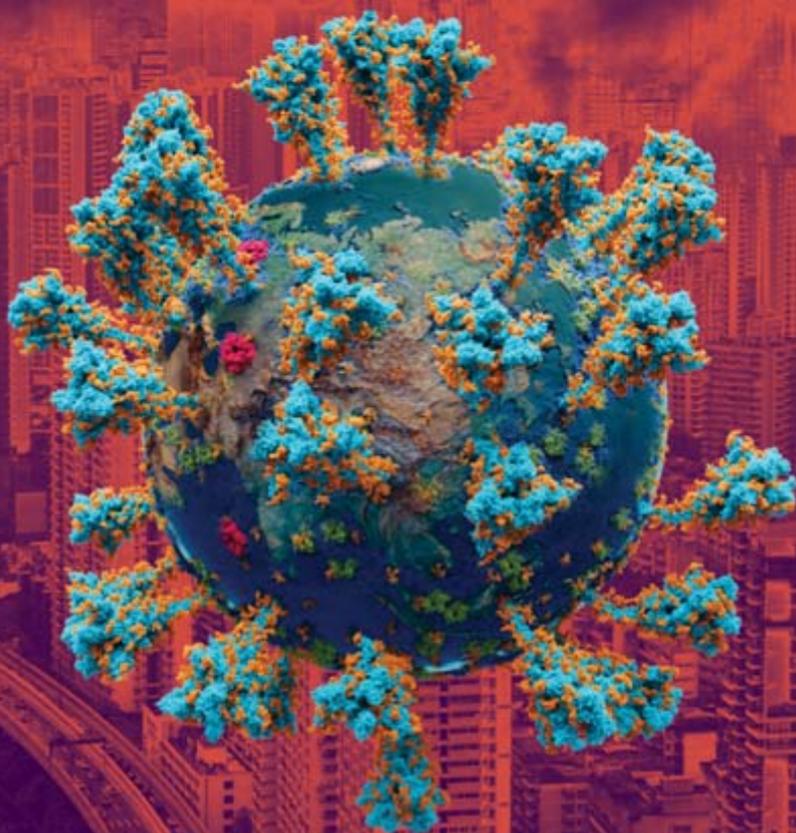


# Cien años después

Historia de dos pandemias

**Ganador del VI Premio  
Internacional de Divulgación  
de la Ciencia Ruy Pérez Tamayo**

ALDO ROMÁN  
CAMACHO ZARCO







En 1984 el Fondo de Cultura Económica concibió el proyecto editorial La Ciencia desde México con el propósito de divulgar el conocimiento científico en español a través de libros breves, con carácter introductorio y un lenguaje claro, accesible y ameno; el objetivo era despertar el interés en la ciencia en un público amplio y, en especial, entre los jóvenes.

Los primeros títulos aparecieron en 1986 y, si en un principio la colección se conformó por obras que daban a conocer los trabajos de investigación de los científicos mexicanos, diez años más tarde la convocatoria se amplió a todos los países hispanoamericanos y cambió su nombre por el de La Ciencia para Todos.

Con el desarrollo de la colección, el Fondo de Cultura Económica estableció dos certámenes: el concurso de lectoescritura Leamos La Ciencia para Todos, que busca promover la lectura de la colección y el surgimiento de vocaciones entre los estudiantes de educación media, y el Premio Internacional de Divulgación de la Ciencia Ruy Pérez Tamayo, cuyo propósito es incentivar la producción de textos de científicos, periodistas, divulgadores y escritores en general cuyos títulos puedan incorporarse al catálogo de la colección.

Hoy, La Ciencia para Todos y los dos concursos bienales se mantienen y aun buscan crecer, renovarse y actualizarse, con un objetivo aún más ambicioso: hacer de la ciencia parte fundamental de la cultura general de los pueblos hispanoamericanos.



LA CIENCIA PARA TODOS

263

Cien años después



ALDO ROMÁN CAMACHO ZARCO

# Cien años después

Historia de dos pandemias



**CONAHCYT**  
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES  
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS



**FONDO  
DE CULTURA  
ECONÓMICA**

Primera edición, 2024

[Primera edición en libro electrónico, 2025]

---

Camacho Zarco, Aldo Román

Cien años después. Historia de dos pandemias / Aldo Román Camacho Zarco. — México : FCE, Conahcyt, 2024

183 p ; 21 × 14 cm — (Colec. La Ciencia para Todos ; 263)

Texto para nivel medio y medio superior

ISBN 978-607-16-8404-2 (FCE)

ISBN 978-607-8273-43-0 (Conahcyt)

1. Epidemias – Historia 2. Enfermedades por virus – Historia 3. Enfermedades transmisibles – Historia 4. Virología – Historia 5. Ciencias de la salud I. Ser. II. t.

LC RA649

Dewey 508.2 C569 V. 263

---

### *Distribución mundial*

Esta publicación forma parte del proyecto “Plataformas de difusión científica: narrativas transmedia para México” del Instituto de Investigaciones Dr. José María Luis Mora, apoyado por el Conahcyt en el año 2024.



**CONAHCYT**  
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES  
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

La Ciencia para Todos es proyecto y propiedad del Fondo de Cultura Económica, al que pertenecen también sus derechos. Se publica con los auspicios de la Secretaría de Educación Pública y del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías.

D. R. © 2024, Fondo de Cultura Económica  
Carretera Picacho-Ajusco, 227; 14110 Ciudad de México  
[www.fondodeculturaeconomica.com](http://www.fondodeculturaeconomica.com)  
Comentarios: [editorial@fondodeculturaeconomica.com](mailto:editorial@fondodeculturaeconomica.com)  
Tel.: 55-5227-4672

Diseño de portada: Laura Esponda Aguilar  
Ilustradora: Emmi Mikkola

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, sea cual fuere el medio, sin la anuencia por escrito del titular de los derechos.

ISBN 978-607-16-8404-2 (FCE)

ISBN [pendiente] (electrónico-pdf, FCE)

ISBN 978-607-8273-43-0 (Conahcyt)

ISBN [pendiente] (electrónico-pdf, Conahcyt)

Impreso en México • *Printed in Mexico*

<i>Presentación</i> .....	13
<i>Agradecimientos</i> .....	15

PRIMERA PARTE  
1918-1919

I. <i>La gripe española</i> .....	19
La segunda ola no tendría nada de normal .....	23
II. <i>Cazando al asesino</i> .....	26
III. <i>Las balas de cien nanómetros</i> .....	33
Una bala autorreplicante .....	35
IV. <i>Reviviendo al asesino</i> .....	43
El suelo estaba siempre congelado .....	46
V. <i>Las dos barreras</i> .....	51
¿Cómo exactamente logró el virus de 1918 transmitirse entre humanos? .....	52
VI. <i>México, 2009</i> .....	61
VII. <i>Mortalidad en W</i> .....	68

SEGUNDA PARTE  
2019-202?

VIII. Coronaviridae .....	75
¿Por qué terminaron nada más en advertencia los brotes de MERS? .....	81
IX. <i>Cien años después</i> .....	83
¿De dónde salió el SARS-COV-2? .....	90
X. <i>El Reporte 9 del Colegio Imperial</i> .....	95
XI. <i>A la velocidad de la luz</i> .....	105
Las vacunas con ARN mensajero con etiquetas habían ganado la carrera .....	111
XII. <i>Patógenos del cuarto tipo</i> .....	117
En el principio existió la cepa de Wuhan .....	124
XIII. <i>Final</i> .....	131

Anexos

<i>Anexo A</i> .....	143
<i>Anexo B</i> .....	152
<i>Anexo C</i> .....	157
<i>Glosario</i> .....	167
<i>Bibliografía</i> .....	171

*A LILI, quien hace ya muchos años  
me regaló mis primeros libros de dinosaurios y planetas*



La segunda década del siglo XXI se despidió con una catástrofe para la humanidad. La pandemia de covid-19 interrumpió nuestras vidas de la manera más profunda, como nunca le había tocado experimentar a nuestra generación. Fueron muy difíciles aquellos meses cuando estuvimos obligados a permanecer en confinamiento, siempre con el temor a enfermarnos o contagiar a nuestros seres queridos. Perdimos a muchos amigos y familiares.

Y, sin embargo, existió una época peor que la de la pandemia de covid-19 (designada así por su acrónimo en inglés —*coronavirus disease*— y por el año de su surgimiento).

Una época en la cual el equivalente a la población actual de Francia murió en sólo unos cuantos meses de una enfermedad misteriosa. Una época difícil de imaginar, como salida del guión de una película apocalíptica. Aquel desastre ocurrió hace poco más de cien años. Entre 1918 y 1919 sucedió una de las emergencias médicas más grandes de la historia de la humanidad: la gripe española. Los científicos, por supuesto, no se han quedado con los brazos cruzados.

Ya hay, y seguramente habrá más, libros que cuenten el drama de las pandemias con lujo de detalle. Algunos tal vez mencionen de manera superficial lo que ocurrió desde un punto de vista científico.

Éste no es ese tipo de libro.

La ciencia ha dado pasos gigantescos para poder enfrentar tales retos, y este libro pretende contarlos al lector en un lenguaje claro, sencillo, pero con toda precisión científica. En este libro se responderá a preguntas tales como: ¿por qué ocurren las pandemias? ¿Se originó el covid-19 en un laboratorio? ¿Qué ocurrió exactamente durante la gripe española? ¿Y en la pandemia de México en el 2009? ¿Cómo nos ataca el virus que produce el covid-19? ¿Cómo funcionan las vacunas que nos han puesto?, entre muchas otras preguntas.

Visitaremos laboratorios biológicos de máxima seguridad y cementerios en el permafrost de Alaska. Regresaremos en el tiempo a 1918, e incluso retrocederemos aún más para ver qué ocurrió con los aztecas y con nuestros ancestros del neolítico. Finalmente, veremos lo que está ocurriendo en la actualidad y hasta nos aventuraremos a predecir qué ocurrirá en un futuro con la pandemia de covid-19. Todo explicado a detalle, sin prisas, sin volvernos locos, como si se lo tuviera que explicar a mi abuelita. Después de todo, ésa fue la razón de escribir este libro. Bueno, una de las dos razones...

La segunda fue para mantenerme cuerdo durante el confinamiento.

ALDO C. Z.

Primero me gustaría agradecer a Emmi Mikkola. No hubiera podido escribir este libro sin el apoyo de esta gran artista, quien con toda paciencia me escuchó y ayudó a ilustrarlo. También me gustaría agradecer a mi familia, especialmente a Joel, Eduardo, Lili, Gel y a Juan Carlos, por su apoyo y comentarios al borrador de este libro. A mi gran amiga Ricarda Törner, quien me dio ánimos cuando este libro apenas iba tomando forma. Me gustaría agradecer a mis mentores académicos, Luis Vaca, Francisco Barona, Markus Zweckstetter y Martin Blackledge. Ellos han ayudado a formar al científico que soy en la actualidad. Es más fácil encontrar el norte rodeado de estrellas brillantes.

Una fuente importante de inspiración de este libro fueron los autores de esta colección de La Ciencia para Todos. Libros como *Un universo en expansión*, *La radiación al servicio de la vida* o las *Crónicas de la extinción* han alimentado mi curiosidad desde que era muy joven. Me tomó varios años, pero a través de este libro espero poder contribuir y agradecerle aunque sea un poco a la sociedad que me vio crecer.



PRIMERA PARTE  
1918-1919



## I. La gripe española

Los brotes de enfermedades infecciosas han tenido un gran impacto en la historia de la humanidad. Han contribuido a moldear a las sociedades y culturas tal y como las conocemos en la actualidad, influyendo, por ejemplo, en el desenlace de guerras, arrasando ciudades, pero también allanando el camino para permitir el desarrollo de las ciencias, de nuevos sistemas políticos, etcétera.

Ejemplos hay muchos.<sup>1</sup> La plaga de Atenas (430-426 a.C.) acabó con la cuarta parte de la población de esta ciudad-Estado en un momento en el que se jugaban su futuro en una guerra contra Esparta. Como se podrán imaginar, no terminó bien la historia para Atenas. La peste Antonina (161-180 a.C.) se esparció por todo el Imperio romano, acabando con gran parte de su población (incluyendo a su emperador) y poniendo fin a su supremacía militar.<sup>2</sup> Éste fue un factor que inició la caída de este imperio, pero también renovó la espiritualidad y religio-

<sup>1</sup> D. Huremović, “Brief history of pandemics (pandemics throughout history)”, en D. Huremović (ed.), *Psychiatry of Pandemics*, Springer, Cham, 2019, pp. 7-35.

<sup>2</sup> El poder destructivo de las enfermedades infecciosas se ha tratado de utilizar en la guerra, por lo menos desde la Edad Media. Durante el asedio al puerto de Caffa en 1346, los tártaros catapultaron cadáveres de soldados muertos por la peste negra para infectar a los habitantes de aquella ciudad. Éste es uno de los ejemplos más antiguos de guerra biológica. M. Wheelis, “Biological warfare at the 1346 siege of Caffa”, *Emerging Infectious Diseases*, 8(9): 971-975, 2002.

sidad entre los sobrevivientes, permitiendo el surgimiento y la expansión de nuevas religiones, como la cristiana.

Más de mil años después, la pandemia que acabó con más de la tercera parte de la población mundial, la peste negra (1346-1353), provocó cambios en nuestra forma de ver el mundo que dieron paso al surgimiento del Renacimiento en Florencia, una ciudad duramente castigada durante la pandemia.<sup>3</sup> Estas y otras pandemias sin duda tuvieron una gran influencia en la historia de diversas civilizaciones. Sin embargo, la primera pandemia realmente global ocurrió en la segunda década del siglo xx, en una época en la que la medicina moderna daba apenas sus primeros pasos. Es momento de visitar el siglo xx.

Todos en algún momento nos hemos enfermado de gripe (y definitivamente no somos los únicos seres vivos que la padecen). De hecho, en la actualidad más de 500 millones de personas se enferman de gripe cada año, y después de varios días de dolor, fiebre, fatiga, etc., por fortuna la gran mayoría de nosotros se recupera y podemos continuar con nuestras vidas sin problema. Por lo general alrededor de medio millón de personas mueren de influenza todos los años. No obstante, a nuestra generación también le ha tocado ver que en algunos puntos del tiempo la realidad supera a la ficción, y los años de 1918 y 1919 fueron una de esas épocas por una simple razón: en esos años la gripe fue cien veces más mortal.

En el momento que empieza esta historia, la humanidad ya llevaba varios años envuelta en la primera Guerra Mundial. Todas las potencias mundiales de la época, ya fueran americanas, europeas o asiáticas, se vieron involucradas en este conflicto. En noviembre de 1918 terminó esta guerra, dejando millones

<sup>3</sup> Se ha propuesto que otro factor que impulsó el inicio del Renacimiento en Florencia fue la llegada de eruditos griegos que escaparon cuando la capital del Imperio bizantino, Constantinopla, fue conquistada por el Imperio otomano en 1453. A su vez, otro factor importante en la caída de Constantinopla fue la pérdida de casi la mitad de su población a causa de la peste negra entre los años 1346-1349. La caída de Constantinopla es considerada por muchos historiadores como el punto en el que terminó la Edad Media.

de muertos. Lo que nadie se esperaba era que, unos meses antes, en la primavera de ese mismo año se estuviera incubando algo aún más mortal y global que la guerra misma.<sup>4</sup> Una enfermedad que desapareció tan rápido como apareció y, sin embargo, en poco más de un año tuvo suficiente poder para dejar a su paso a alrededor de la mitad de la población mundial enferma, y entre 20 y 100 millones de muertos, según varios historiadores.<sup>5</sup> En otras palabras, un difunto por familia.

Fue lo que ahora se conoce popularmente como *gripe española*, quizá la mayor tragedia médica en la historia de la humanidad. Se le llamó así no porque se hubiera iniciado en España, o porque este país hubiera sido afectado especialmente; simplemente los horrores de la pandemia fueron censurados en los países que participaron activamente en la primera Guerra Mundial para no afectar la moral de sus soldados y de su población en general. Esta censura no ocurrió en España porque no participó en la guerra, lo cual dio la falsa impresión en el resto del mundo de que este país fue especialmente afectado. Es por esta razón por lo que se le conoció como la gripe española en aquella época.<sup>6</sup>

No se ha confirmado a ciencia cierta dónde se inició esta pandemia, ya que diferentes estudios apuntan a diferentes lugares. Por ejemplo, algunos estudios señalan que fue en Étampes en Francia, mientras otros apuntan a que se originó en la región

<sup>4</sup> Fue tal el impacto de la pandemia que incluso algunos historiadores como Andrew Price-Smith han llegado a proponer que pudo haber influido en el desenlace de la primera Guerra Mundial, porque afectó a los alemanes y austriacos antes que a los ingleses. Andrew T. Price-Smith, *Contagion and Chaos: Disease, Ecology, and National Security in the Era of Globalization*, MIT Press, Cambridge [Massachusetts], 2009.

<sup>5</sup> N. Johnson y J. Müller, "Updating the accounts: Global mortality of the Spanish influenza pandemic", *Bulletin of the History of Medicine*, 76(1): 105-115, 2002; y K. D. Patterson y G. F. Pyle, "The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic", *Bulletin of the History of Medicine*, 65(1): 4-21, 1991.

<sup>6</sup> En España no se llamó "la gripe española" a la enfermedad. En la época de la pandemia era bastante popular una pegajosa canción llamada *El soldado de Nápoles*, fue por eso que los españoles llamaron a la misteriosa y también pegajosa enfermedad como aquella canción.

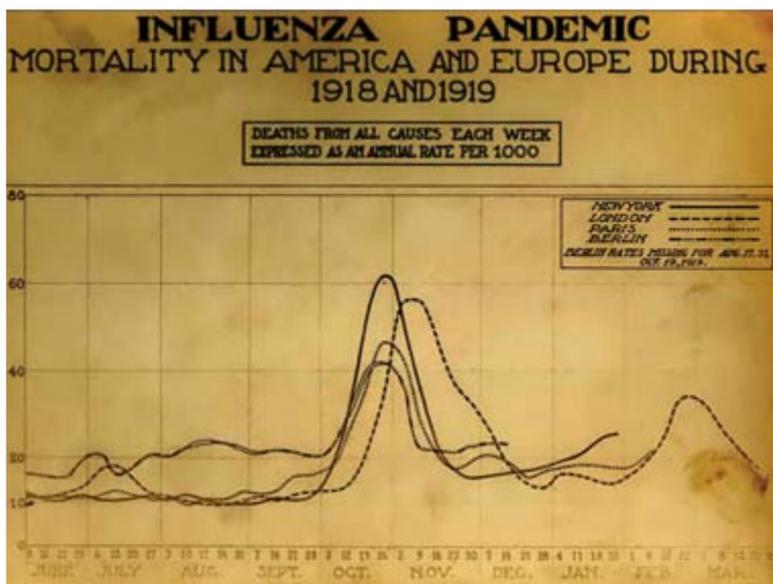


FIGURA I.1. La segunda ola de la pandemia en las principales ciudades de Europa y los Estados Unidos. La gráfica muestra el número de muertes de todas las causas posibles; sin embargo, se puede observar un pico en octubre y noviembre de 1918. Cortesía del Museo Nacional de Salud y Medicina de los Estados Unidos.

del norte de China. Lo que sí se sabe es que uno de los primeros casos del cual se tiene registro fue el de un cocinero llamado Albert Gitchell, quien se reportó enfermo la mañana del 4 de marzo de 1918 en el campo Funston, en Kansas. Este caso es considerado por varios historiadores como el inicio de la llamada “primera ola” de la pandemia.<sup>7</sup> El campo Funston era un centro de entrenamiento que preparaba a los jóvenes reclutados por el ejército estadounidense antes de ir a Europa a pelear en la primera Guerra Mundial. Y fue ahí de donde partió.

<sup>7</sup> L. Spinney, *Pale Rider. The Spanish Flu of 1918 and How it Changed the World*, PublicAffairs, Nueva York, 2017.

Para principios de abril la gripe ya se encontraba en las ciudades portuarias de Francia, y unas semanas después en las trincheras del “frente occidental”, aquella región del norte de Francia y Bélgica donde tuvieron lugar varias de las principales batallas de la guerra. De ahí se esparció rápidamente por todo el mundo, en mayo llegó a Japón y en julio a Australia, y ahí acabó la primera ola de la pandemia. Esta primera ola fue relativamente benigna, comparable a la gripe estacional que normalmente sufrimos en invierno cada año, y que nos produce resfriados y fiebre. No obstante, la pandemia tan sólo acababa de empezar.

#### LA SEGUNDA OLA NO TENDRÍA NADA DE NORMAL

Inició en agosto de 1918, al parecer en tres ciudades portuarias del océano Atlántico: Boston en los Estados Unidos, Brest en Francia y Freetown en Sierra Leona (figura 1.2). A partir de estos puntos se diseminó por todos los continentes ayudada por el movimiento de soldados que participaban en la guerra. Ésta fue la ola que provocó mayor caos en México y en todo el mundo, entre otras razones porque el porcentaje de mortalidad fue muy elevado. Tan sólo en la India se calcula que murieron más de 10 millones de personas. No importaba qué tan aislada estuviera una determinada población, la pandemia llegó a todos los rincones del mundo. Por ejemplo, el archipiélago de Samoa perdió 20% de su población sin importar que estuvieran apartados en medio del océano Pacífico. En el polo norte, algunas poblaciones de esquimales inuit en Alaska fueron prácticamente aniquiladas.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> G. Kolata, *Flu. The Story of the Great Influenza Pandemic of 1918 and the Search for the Virus that Caused It*, Touchstone, Nueva York, 2001; y J. M. Barry, *The Great Influenza. The Story of the Deadliest Pandemic in History*, Penguin Books, Nueva York, 2004.

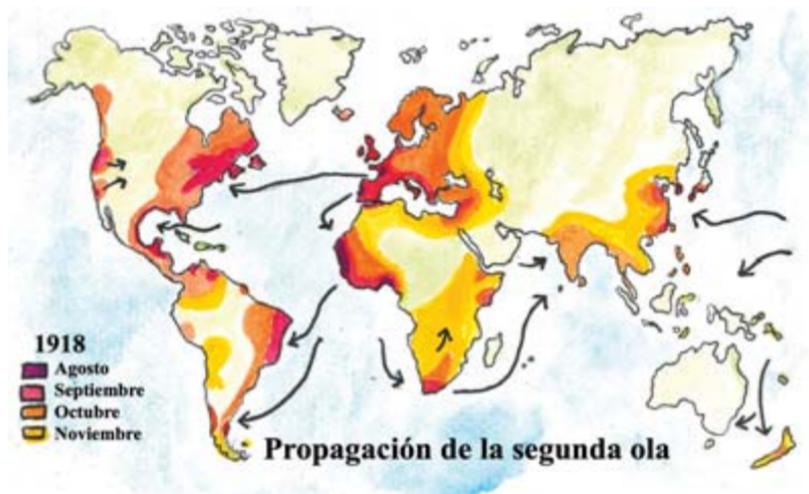


FIGURA I.2. Mapa que muestra cómo la segunda ola de la gripe española se esparció por todo el mundo. Hecho con base en la información aportada en el libro de Laura Spinney, *Pale Rider. The Spanish Flu and How it Changed the World*.

#### LA SEGUNDA OLA NO PERDONÓ A LATINOAMÉRICA

Se cree que llegó a México por ciudades del norte del país como Nuevo León, Tamaulipas y Coahuila proveniente de los Estados Unidos. Para el 24 de octubre, un periódico de aquella época, *El Demócrata*, narra en su primera plana que la pandemia estaba dejando entre 1 500 y 2 000 muertos diariamente. Se ha calculado que esta segunda ola dejó más de medio millón de muertos en México<sup>9</sup> y otros 300 000 en Brasil, incluido su presidente electo, Francisco de Paula Rodrigues Alves, por lo que tuvieron que convocar a votaciones presidenciales nuevamente.

<sup>9</sup> E. Malvido, *La población, siglos XVI al XX*, UNAM, México, 2006; y L. Márquez Morfín y A. Molina del Villar, "El otoño de 1918: las repercusiones de la pandemia de gripe en la ciudad de México", *Desacatos*, 32: 121-144, enero-abril, 2010.

Muy pocas regiones del mundo lograron salvarse de la segunda ola, siendo una de las afortunadas la región del norte de Islandia. Esto se debió a que la población se organizó y bloqueó la carretera que comunicaba con el sur de la isla, además de que tiraron un puente que cruzaba un río glacial y pusieron en cuarentena a todo el que llegaba por barco.<sup>10</sup> En definitiva, no fue sólo buena suerte lo que los salvó. Finalmente, en diciembre de 1918 se terminó la segunda ola y la humanidad tuvo un respiro... muy breve.

La tercera ola inició en enero de 1919 y tuvo su pico en la última semana de enero en Nueva York. En términos de virulencia, esta ola fue intermedia entre la primera y la segunda. Australia, que había sido de los pocos países en haber evadido la segunda ola gracias a un aislamiento total, no se escapó de la tercera ola. Tal vez abrieron demasiado temprano el cerco que se habían autoimpuesto, lo cual ocasionó la muerte de más de 12 000 australianos. Esta ola terminó en mayo de 1919, y aunque algunos países del hemisferio norte incluso reportaron una cuarta ola, con ella terminó la pandemia.

¿Qué fue exactamente lo que provocó esta catástrofe? ¿Por qué no se pudo tratar esta enfermedad con los medicamentos que existían en aquella época? Éstas son sólo algunas preguntas que no se pudieron responder en ese entonces. La pandemia dejó millones de muertos y muchas preguntas sin contestación...

Historia que debía ser entendida para evitar que se repitiera.

<sup>10</sup> J. A. Summers *et al.*, "The influenza pandemic of 1918-1919 in two remote island nations: Iceland and New Zealand", *The New Zealand Medical Journal*, 126(1373): 74-80, 2013.

## II. Cazando al asesino

En la historia de la humanidad nada ha provocado más muertes que las enfermedades infecciosas. Nada.

Por ejemplo, se calcula que la viruela mató a entre 300 y 400 millones de personas y el sarampión a otros 100 millones, tan sólo en el siglo xx, hasta que esas epidemias fueron finalmente detenidas gracias al desarrollo y la distribución masiva de sus respectivas vacunas. Miles de millones de vidas han sido interrumpidas por las enfermedades infecciosas (véase el anexo A). Tal vez es una comparación discutible; sin embargo, contando soldados y civiles, se estima que se perdieron alrededor de 16 millones de vidas en los seis años que duró la primera Guerra Mundial, mientras que la gripe española creó un desastre varias veces mayor durante los pocos meses que duró la segunda ola. En la época en la que no contábamos con el arsenal de antibióticos, antivirales y vacunas de que disponemos en la actualidad, cualquier infección podía terminar con una vida (véase el anexo A).

En la época de la gripe española, además del drama reinaba una gran confusión entre la población de todo el mundo porque no se entendía lo que estaba ocurriendo. La gente probó de todo para detener la enfermedad, desde gárgaras con agua salada o clorada hasta canela molida con leche (figura II.1). Ninguno de estos remedios detuvo la enfermedad, y por una muy buena razón.



FIGURA II.1. Soldados haciendo gárgaras con agua y sal para protegerse contra la gripe después de un día de trabajo. Tomada en el Campo Dix el 24 de septiembre de 1918 (Nueva Jersey, Estados Unidos). Cortesía de los Registros del Departamento de Guerra y Personal Especial.

La gripe española ocurrió en un momento en que apenas iniciaba la microbiología, la ciencia que estudia los organismos microscópicos, como las bacterias y los virus. Tan sólo unos cuantos años antes del inicio de la pandemia, por primera vez en la historia se habían podido descubrir los microorganismos causantes de distintas enfermedades infecciosas. Robert Koch inició esta búsqueda, y logró descubrir las bacterias patógenas causantes de diversas pandemias como la tuberculosis, el cólera y el ántrax a finales del siglo XIX, lo cual lo hizo ganador del Premio Nobel en 1905.<sup>1</sup> Finalmente se estaba encontrando a los culpables y, como era de esperarse, el ambiente en la comunidad científica era muy optimista (véase el anexo A). Se pensaba que se podría encontrar el origen de la mayoría de las enfermedades mirando al microscopio, y la gripe española fue tal vez el primer gran reto de la microbiología.

<sup>1</sup> S. M. Blevins y M. S. Bronze, “Robert Koch and the ‘golden age’ of bacteriology”, *International Journal of Infectious Diseases*, 14(9): e744-e751, 2010.

Un médico alemán llamado Richard Pfeiffer había descubierto en 1892 una bacteria que se pensó que era la causa de la gripe, pues la había encontrado en la nariz de varios pacientes enfermos. En Italia llamaban “influenza” a la gripe,<sup>2</sup> así que Pfeiffer nombró a la bacteria *Bacillus influenzae*, y fue así como en la época de la gripe española se pensó que esta bacteria era la responsable del caos. Durante la pandemia pocos dudaron del descubrimiento de Pfeiffer, e incluso, como las vacunas contra el ántrax y la viruela ya se habían desarrollado antes de 1918, varios científicos trataron de aislar la cepa de *Bacillus influenzae* que la estaba provocando para poder producir una vacuna. Todavía no estábamos listos para ese reto. Nadie pudo desarrollar una vacuna que funcionara, así que se empezó a dudar del descubrimiento de Pfeiffer.

El primer gran golpe contra la hipótesis de que la pandemia fue producida por el *Bacillus influenzae* se dio en 1920, cuando Peter Olitsky y Frederick Gates llevaron a cabo una serie de experimentos en el Instituto Rockefeller de Nueva York usando filtros Berkefeld. Se trata de unos filtros de agua que están hechos de un tipo de arena tan fina que puede incluso retener bacterias, aunque éstas midan normalmente tan sólo unos pocos micrómetros.<sup>3</sup> Para poner en contexto su tamaño, *Bacillus influenzae* mide entre 0.3 y 1 micrómetro, unas 500 veces más pequeño que el grueso de un cabello. Este tipo de filtros se usaron con gran éxito para potabilizar el agua y ayudar a contener la quinta pandemia de cólera (provocada por una bacteria llamada *Vibrio cholerae*) en la ciudad de Hamburgo en 1892 (véase el anexo A).

<sup>2</sup> Se llamaba a la gripe “influenza di freddo” en Italia porque se creía que era ocasionada por la “influenza del frío”, aunque también se llegó a culpar a las estrellas, “influenza di stelle”.

<sup>3</sup> La tierra de diatomeas son los restos fosilizados de un tipo de microalgas (del mismo nombre) que tienen una cáscara dura. Berkefeld era el apellido del dueño de la mina, localizada en Alemania, de donde era extraída esta finísima tierra utilizada para hacer los filtros.

Cuando Olitsky y Gates filtraron las secreciones de enfermos de gripa con los filtros Berkefeld, encontraron que el patógeno que ocasionó la pandemia podía atravesarlos sin problema, por lo cual llegaron a escribir en sus artículos científicos que el agente causante de la gripe “no era de la naturaleza de una bacteria ordinaria”. Comprobaron esta hipótesis administrando el filtrado de las secreciones a conejillos de indias, los cuales aun así se enfermaban de gripa.<sup>4</sup>

Con estos experimentos ellos promovieron la idea de que el *Bacillus influenzae* era sólo un contaminante que se encontraba en los enfermos, pero no el responsable como tal de la pandemia. Incluso calcularon que el “diminuto microorganismo” tendría un tamaño de entre 0.15 y 0.3 micrómetros, mucho más pequeño que las bacterias que se habían descubierto hasta ese entonces. Sin embargo, en aquella época no se entendía la naturaleza del diminuto patógeno, ni tampoco existía la tecnología necesaria para observarlo. Los microscopios disponibles en 1920 simplemente no eran lo bastante potentes.<sup>5</sup>

Como no se entendía bien lo que era exactamente el “diminuto microorganismo”, y además otros científicos no lograron repetir con éxito los experimentos de Olitsky y Gates, la idea de que el responsable de la pandemia había sido un patógeno aún más pequeño que una bacteria normal fue casi descartada por la comunidad científica.

Pero una fuente inesperada rescataría el trabajo de Olistky y Gates.

Durante el otoño de 1918, mientras la pandemia de gripe se cernía sobre los humanos, se inició otro brote de influenza,

<sup>4</sup> P. K. Olitsky y F. L. Gates, “Experimental studies of the nasopharyngeal secretions from influenza patients: iv. Anaerobic cultivation”, *Journal of Experimental Medicine*, 33(6): 713-729, 1921; y P. K. Olitsky y F. L. Gates, “Experimental studies of the nasopharyngeal secretions from influenza patients: ii. Filterability and resistance to glycerol”, *Journal of Experimental Medicine*, 33(3): 361-372, 1921.

<sup>5</sup> Es probable que los experimentos de Olitsky y Gates fueran los últimos que se llevaron a cabo por mucho tiempo exactamente con el patógeno que ocasionó la gripe española. Los secretos de este patógeno casi se habrían perdido en el tiempo de no ser por el esfuerzo de algunos científicos determinados a buscar respuestas.

pero esta vez en el mundo animal: ¡en cerdos! En efecto, durante la pandemia los contagiamos con el patógeno responsable. De hecho, desde esa época ellos sufren cada año de epidemias de influenza. Fue así que el patógeno pandémico siguió circulando y evolucionando año con año de manera independiente desde 1918 en cerdos, lo cual les dio a los científicos otra oportunidad de estudiar al patógeno que causó la gripe española, o por lo menos uno parecido.

Richard Shope había trabajado desde niño en su natal Iowa cuidando gallinas y ordeñando vacas para ganar algo de dinero, y años después estudió medicina. Esta combinación de sus experiencias en la granja y sus estudios de medicina daría frutos más tarde. Mientras estudiaba en una granja de cerdos en 1929 el patógeno que produce la llamada “peste porcina”, le tocó observar un brote de influenza.<sup>6</sup> Después de varios años de trabajo, Shope finalmente logró aislar y multiplicar en cultivos una bacteria muy parecida a la que había observado Richard Pfeiffer en humanos.<sup>7</sup> Y cuando la inyectó en cerdos que estaban sanos... ¡éstos no se enfermaron! Fueron las secreciones filtradas de cerdos enfermos (tal y como lo hubieran predicho Olitsky y Gates) las que los enfermaron, aunque de una forma menos severa que a aquellos contagiados naturalmente.<sup>8</sup>

Shope fue incluso un paso más adelante al darse cuenta de que se producía una enfermedad más severa si mezclaba el filtrado de las secreciones con la bacteria que había aislado previamente.<sup>9</sup> Tomando en cuenta todas estas observaciones, Shope concluyó correctamente que el filtrado iniciaba la infección, la cual permitía después una segunda infección bacte-

<sup>6</sup> C. Andrewes, “Richard Edwin Shope 1901-1966. A biographical memoir”, *National Academy of Sciences*, 50: 352-375, 1979.

<sup>7</sup> P. A. Lewis y R. E. Shope, “Swine influenza: II. A hemophilic bacillus from the respiratory tract of infected swine”, *Journal of Experimental Medicine*, 54(3): 361-371, 1931.

<sup>8</sup> H. L. van Epps, “Influenza: exposing the true killer”, *Journal of Experimental Medicine*, 203(4): 803, 2006.

<sup>9</sup> R. E. Shope, “Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology”, *Journal of Experimental Medicine*, 54(3): 373-385, 1931.

riana.<sup>10</sup> Finalmente, en 1931 logró aislar el patógeno responsable de estos brotes de influenza en cerdos. Este trabajo fue el que convenció a la comunidad científica de que el agente que producía la influenza no era una bacteria. Shope, por supuesto, se preguntaba si el patógeno que había aislado en cerdos tenía algo que ver con la enfermedad en humanos, y afortunadamente no tuvo que esperar mucho tiempo para confirmarlo. Pocos años después, en 1933 para ser exactos, Patrick Laidlaw siguió los pasos de Shope y logró aislar en el Instituto Nacional de Investigación Médica en Londres el patógeno responsable de la influenza humana.<sup>11</sup>

En conclusión, durante la gripe española estaban buscando al patógeno equivocado.

Ahora se sabe que el *Bacillus influenzae* (llamado en la actualidad *Haemophilus influenzae*) es una “bacteria oportunista”, un tipo de bacteria que se encuentra comúnmente en mucha gente sin causar enfermedad y que sólo provoca problemas en personas que tienen un sistema inmune débil. Es por esta razón que Pfeiffer y otros la habían encontrado en personas enfermas de influenza: no es que esta bacteria fuera la causante de la enfermedad, simplemente la bacteria ya se encontraba en ellos y también en mucha otra gente sana.<sup>12</sup>

Después de varios tropiezos, años de investigación nos permitieron entender que la pandemia de 1918 no fue provocada por una bacteria, sino por un virus. Sin embargo, en aquella época todavía no se entendía bien lo que era un virus en rea-

<sup>10</sup> La mayor parte de las muertes ocasionadas por la pandemia de 1918 fueron provocadas por una infección viral inicial seguida de una neumonía de origen bacteriano, principalmente por *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus pyogenes* y en menor medida *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

<sup>11</sup> W. Smith *et al.*, “A virus obtained from influenza patients”, *Lancet*, 222(5732): 66-68, 1933.

<sup>12</sup> Richard Pfeiffer es recordado por otras contribuciones a la ciencia. Por ejemplo, su trabajo fue crucial para el desarrollo de la primera vacuna contra la tifoidea. También descubrió las endotoxinas, un tipo de toxinas producidas por algunas bacterias como la *Neisseria meningitidis*, las cuales pueden llegar a provocar incluso un choque séptico y la muerte.

lidad. Para empezar, nadie había visto uno, sólo se sabía que eran agentes capaces de infectar y que eran aún más pequeños que una bacteria. En los últimos 100 años hemos aprendido bastante de la influenza y otros virus.

Se ha generado la tecnología para observar hasta su último átomo.

### III. Las balas de cien nanómetros

Desde el descubrimiento del primer virus por el ruso Dmitri Ivanovsky en 1892 hemos aprendido bastante sobre ellos.<sup>1</sup> En el nivel básico, los virus están compuestos de material genético (ADN o ARN) y proteínas, pero no pueden reproducirse por sí mismos, sino que necesitan de una célula “huésped”, la cual invaden para reproducirse dentro de ella.

Si bien es cierto que en la actualidad entendemos mucho más sobre los virus, una de las preguntas más básicas sigue siendo una de las más controvertidas. Y también la ideal para iniciar una pelea entre dos virólogos. La pregunta es la siguiente: *¿están vivos los virus?*

Es una pregunta difícil de responder porque se puede volver rápidamente una discusión filosófica, ya que depende mucho de lo que significa “estar vivo”. Lo mejor es que el lector se haga su propia opinión: los virus requieren de una célula hués-

<sup>1</sup> Dmitri Ivanovsky estaba tratando de encontrar al patógeno responsable de producir manchas en forma de mosaico en las plantas de tabaco. En algunos de sus experimentos, Ivanovsky filtró la savia de las plantas infectadas con un filtro Berkefeld diseñado para retener bacterias, como el que usaron Olitsky, Gates y Shope y al que se hace referencia en el capítulo anterior. Al igual que los cazadores del patógeno causante de la gripe española, él observó que la savia filtrada podía continuar infectando plantas de tabaco. Ivanovsky concluyó que el patógeno era demasiado pequeño para ser retenido por el filtro. Seis años después un científico holandés llamado Martinus Beijerinck confirmó los experimentos de Ivanovsky y dio el nombre de “virus” a este nuevo tipo de patógenos. *Virus* significa *veneno* en latín.

ped para reproducirse, ellos no lo pueden hacer por sí mismos. No obstante, también es cierto que existen bacterias parásitas que tampoco pueden reproducirse fuera de una célula huésped y, comoquiera que sea, todos los científicos están de acuerdo en que éstas sí son seres vivos. Claro, algunos científicos señalan inmediatamente que estas bacterias parásitas tan sólo usan sus células huésped para complementar su limitado metabolismo,<sup>2</sup> aunque sí tienen su propia maquinaria para reproducirse. Pero entonces, ¿cuál es el límite entre utilizar un poco o usar mucho el metabolismo de otro organismo? ¿Entre estar vivo o estar muerto?

Nadie puede dar una respuesta definitiva hoy por hoy en pleno siglo XXI. Ningún organismo es completamente independiente en este planeta. Tomemos nuestro ejemplo: nosotros, *Homo sapiens*, necesitamos a las plantas para captar la luz del sol, las bacterias que están presentes en el suelo para atrapar el nitrógeno de la atmósfera que necesitan nuestros cultivos para poder crecer, necesitamos nuestra flora intestinal para que nos ayude a digerir y producir algunas vitaminas como la B12 o la K, etc.<sup>3</sup> Simplemente nosotros tampoco podríamos vivir por nuestra cuenta sin la ayuda de otros organismos.

Es cierto que de las partículas virales que se encuentran fuera de su célula huésped, como aquellas que viajan cuando alguien tose o estornuda, difícilmente puede decirse que estén vivas. Sin embargo, lo mismo podría ser dicho de una semilla, la cual una vez que llega al medio ambiente indicado germina y vuelve a la vida. Entonces otros científicos apuntan que lo mismo

<sup>2</sup> El metabolismo de un organismo es el conjunto de todas las reacciones químicas que son necesarias para mantenerlo vivo. Por ejemplo, comprende transformar la comida en energía, para poder formar los principales bloques de la vida (ADN, ARN, proteínas, carbohidratos, lípidos, etc.), y finalmente desechar lo que no se necesita. Estas reacciones son aceleradas principalmente por proteínas llamadas enzimas, lo cual permite a los organismos crecer, reproducirse, adaptarse a su ambiente y mantener su estructura. Cada vez que uno come una pizza o unos tacos, nuestro metabolismo se mantiene bastante ocupado aprovechándolos.

<sup>3</sup> G. Clarke *et al.*, "Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ", *Molecular Endocrinology*, 28(8): 1221-1238.

puede ser aplicado a un virus: una vez que llegan al medio ambiente indicado, una célula huésped (su siguiente víctima), vuelven a la vida. Y volvemos a lo mismo: ¿cuál es el límite entre lo que está vivo y lo que no lo está?

La naturaleza de los virus puede ser controvertida. No obstante, sean peras o sean manzanas, es una realidad que tenemos que aprender tanto como sea posible de ellos. Organismos simples como las bacterias y los virus han sido los más abundantes en la Tierra a lo largo de su historia y lo siguen siendo en la actualidad. Tan sólo en los océanos se calcula que existen  $10^{31}$  partículas virales.<sup>4</sup> Se han encontrado virus en prácticamente todos los ecosistemas. Algunos virus infectan plantas, otros animales, otros tantos bacterias, etc. Los virus pueden infectar a todos los tipos de organismos.

Una forma de entender cómo funcionan los virus es estudiar las partes que los componen y la tarea que desempeña cada una, como si se tratara de una máquina, digamos, la de un automóvil. O, en el caso de los virus patógenos, tal vez una mejor analogía sería una bala.

#### UNA BALA AUTORREPLICANTE

Todos los organismos, sin importar si son bacterias, mamíferos, plantas, levaduras, insectos, virus, literalmente lo que sea, contienen material genético para que puedan pasar sus características a sus descendientes. Esta información la almacenan codificada en una molécula llamada ADN, aunque algunos virus como el de la influenza utilizan una molécula similar pero que se degrada más fácilmente, llamada ARN.<sup>5</sup> Algunas caracte-

<sup>4</sup> R. W. Hendrix *et al.*, "Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: All the world's a phage", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 96(5): 2192-2197, 1999.

<sup>5</sup> A pesar de su corto tiempo de vida, el ARN más antiguo que se ha podido analizar es el del llamado "cachorro de Tumat", un lobo del Pleistoceno que vivió en lo que hoy es Siberia hace unos 14 000 años. No obstante, su antigüedad se queda muy corta si se le compara con la del ADN más antiguo que ha sido analizado: el ADN del

rísticas que se heredan son fáciles de percibir a simple vista, como el color de ojos de tus hijos; pero la mayor parte no lo son, como nuestro tipo sanguíneo.<sup>6</sup>

Todo el material genético de un organismo se puede imaginar como un recetario de cocina, donde cada una de las recetas tiene la información necesaria para llevar a cabo cada una de las miles de funciones que requerimos para mantenernos vivos. El conjunto de las recetas, el “recetario de cocina”, sería lo que los biólogos llaman el “genoma” del organismo, y cada una de las recetas sería un gen, una pequeña parte del genoma que tiene la información necesaria para producir otro tipo de moléculas llamadas *proteínas* (se recomienda leer el anexo B). Las proteínas son las moléculas que llevan a cabo las funciones que necesitamos para poder vivir.

Las proteínas llevan a cabo todo tipo de funciones. Hay proteínas transportadoras como la hemoglobina, que ayuda a llevar el oxígeno a todos los rincones de nuestro cuerpo, mientras que otras proteínas mandan mensajes, como la insulina, la cual les indica a nuestras células que es momento de captar y almacenar la glucosa que se encuentra en nuestra sangre. Otras proteínas tienen una función estructural, como el colágeno que encontramos en nuestros huesos, ligamentos, cartílagos y piel.<sup>7</sup>

diente del “mamut de Krestovka”, el cual se calcula que tiene una antigüedad de entre 1.2 y 1.6 millones de años. El ADN es más estable que el ARN, es por eso que en la naturaleza es mucho más frecuentemente usado para almacenar información que el ARN. O. Smith *et al.*, “Ancient RNA from late Pleistocene permafrost and historical canids shows tissue-specific transcriptome survival”, *PLOS Biology*, 17(7), 2019; y T. van der Valk *et al.*, “Million-year-old DNA sheds light on the genomic history of mammoths”, *Nature*, 591: 265-269, 2012.

<sup>6</sup> En relación con este tema, se recomienda leer *El acertijo de la vida*, del doctor Greco Hernández Ramírez, ganador del V Premio Internacional de Divulgación de la Ciencia Ruy Pérez Tamayo del Fondo de Cultura Económica.

<sup>7</sup> La proteína más abundante, y probablemente también la más importante para la vida sobre la tierra, es la llamada RuBisCo. Esta proteína, que producen las plantas, tiene la función de llevar a cabo la reacción química que capta el CO<sub>2</sub> del aire para convertirlo finalmente en glucosa, utilizando la energía proveniente de la fotosíntesis. Éste es el inicio de la gran mayoría de las cadenas alimentarias que mantienen la vida en nuestro planeta.

A su vez, las proteínas están formadas por “aminoácidos”; éstos son los bloques que forman a las proteínas, y existen 20 distintos (véase el anexo B). Las proteínas por lo general están formadas por decenas o centenas de aminoácidos.<sup>8</sup> Por ejemplo, la insulina está formada por 51 aminoácidos, mientras que la hemoglobina es más de 10 veces más grande. Estos conceptos son explicados con mayor detalle en el anexo B, y son representados de manera concreta en la figura III.1.

El genoma de uno de nuestros organismos favoritos, *Saccharomyces cerevisiae*, que conocemos mejor como la levadura que usamos para hornear un pastel o fermentar cerveza, tiene unos 6 600 genes. Los humanos tenemos muchos más genes,

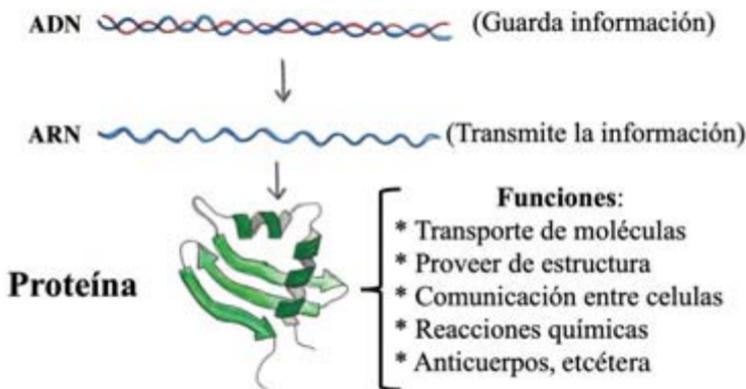


FIGURA III.1. El genoma de ADN guarda la información necesaria para dirigir a través del ARN la producción de diversas proteínas, las cuales son las moléculas encargadas de llevar a cabo las diversas funciones que necesita un organismo para mantenerse vivo.

<sup>8</sup> La mutación de un gen puede producir el cambio de un aminoácido por otro en la proteína que codifica, lo cual puede afectar la estructura y también la función de la misma proteína. Un ejemplo clásico es el de la anemia falciforme. Esta enfermedad es provocada porque uno de los genes que forman la hemoglobina sufre una mutación que cambia su sexto aminoácido, que originalmente es un ácido glutámico, por uno de valina. Como consecuencia, los glóbulos rojos adquieren una forma de “guadaña”, lo que entorpece la circulación.

alrededor de 21 000.<sup>9</sup> Necesitamos más genes que una levadura porque ellas sólo están formadas por una sola célula (la levadura misma), mientras que nosotros somos más complejos: estamos compuestos por más de 200 tipos de células.

Las bacterias usualmente tienen unos pocos miles de genes. Por ejemplo, *Streptomyces clavuligerus* es una bacteria que tiene 5 546 genes. Habita en el suelo y usa algunos de sus genes para producir uno de los antibióticos que más utilizamos actualmente, el ácido clavulánico. Sin embargo, muchas bacterias patógenas tienen muchos menos genes que sus familiares no patógenos. Por ejemplo, la bacteria que provoca la lepra (*Mycobacterium leprae*) tiene 1 604 genes y la bacteria que produce sífilis (*Treponema pallidum*) tiene tan sólo 1 043 genes. Muchos organismos patógenos pierden varios de los genes que son necesarios para producir nutrientes y otros recursos porque los obtienen del huésped que infectan. Son parásitos del huésped, no necesitan esos genes para prosperar y reproducirse.

### LOS VIRUS SON LOS PARÁSITOS MÁS SIMPLES

Contrario a la magnitud del desastre que pueden llegar a desencadenar, los virus generalmente tienen muy pocos genes, muchos menos incluso que las bacterias.<sup>10</sup> Por ejemplo, el virus

<sup>9</sup> El trigo tiene muchos más genes que nosotros, ¡alrededor de 100 000! Las plantas en general tienen muchos genes, y se cree que ello ocurre en parte porque crecen y se desarrollan en un solo lugar; por ejemplo, no pueden escapar de un enemigo (como un virus o un insecto) o de condiciones adversas (climas distintos, competencia de otras plantas, etc.). Por lo tanto, las plantas tienen muchos genes para poder desarrollar muchas estrategias que incrementen sus probabilidades de sobrevivir. Cada célula está especializada en una función determinada, y a su vez algunos genes solamente están activados en algunas células y en otras no lo están. Por ejemplo, los genes que producen la hemoglobina necesaria para transportar el oxígeno en la sangre están activados en los glóbulos rojos pero no en las neuronas.

<sup>10</sup> El tamaño del genoma de los virus varía bastante. Existen, por ejemplo, virus de la familia *Circoviridae*, los cuales infectan mamíferos y aves, que tienen tan sólo dos genes. Por otro lado, recientemente se han descubierto virus gigantes de una familia llamada pandoravirus, que pueden contener más de 2 000 genes, aun más que

que produce la gripe común tiene tan sólo 11 genes, los cuales se encuentran codificados en ocho pequeños segmentos de ARN. Utilizan estos pocos genes junto con el metabolismo y la maquinaria de su célula huésped para producir nuevas partículas virales y así continuar infectando nuevos huéspedes. ¿Cómo se multiplican los virus?

En general, los virus requieren de seis pasos para producir nuevas partículas virales; estos pasos forman lo que se conoce como su “ciclo de replicación” (figura III.2). El ciclo inicia cuando una partícula viral se une a la membrana de la célula huésped (1. *Unión*) y después entra en ella (2. *Entrada*). A continuación, la partícula viral se desensambla y libera su material genético (3. *Desenvolvimiento*), lo que le permite activar sus genes e iniciar la producción de nuevas proteínas virales (4a) y también generar nuevas copias de su genoma (4b. *Replicación*). Los distintos componentes del virus se ensamblan para formar nuevas partículas virales (5. *Ensamblaje*) y finalmente éstas escapan de la célula huésped invadida para continuar infectando más huéspedes (6. *Liberación*). El virus de la influenza, por ejemplo, produce alrededor de 600 partículas virales en cada célula que infecta.<sup>11</sup>

Los pasos anteriores representan la forma en la que se replican los virus en general; con todo, cada una de las miles de especies de virus que existen funciona de una manera distinta, porque se tiene que adaptar a las características específicas de cada huésped. No es lo mismo infectar una célula de la hoja de una planta de tabaco que infectar una célula de la oreja de un elefante. Esto hace que cada virus sea regularmente bastante específico con respecto al huésped que infecta.

Cada una de las proteínas producidas por los 11 genes que contiene el genoma del virus de la influenza tiene por lo menos

algunas bacterias. N. Brandes y M. Linial, “Giant viruses—big surprises”, *Viruses*, 11(5): 404, 2019.

<sup>11</sup> S. J. Stray y G. M. Air, “Apoptosis by influenza viruses correlates with efficiency of viral mRNA synthesis”, *Virus Research*, 77(1): 3-17, 2001.

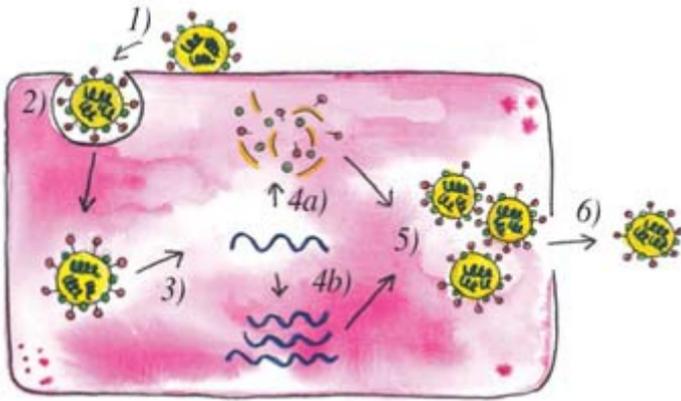


FIGURA III.2. Ciclo de replicación viral: 1) Unión. 2) Entrada. 3) Desarrollo. 4) Replicación. 5) Ensamblaje. 6) Liberación.

una función, y todas son esenciales para infectar exitosamente a su huésped (figura III.3). Por ejemplo, la proteína llamada hemaglutinina (HA) es muy importante en el primer paso del ciclo de replicación viral porque es la encargada de unirse a la célula que está por invadir. Específicamente se une a unas moléculas llamadas ácido siálico que se encuentran en la superficie celular. Las proteínas llamadas PB1, PB2 y PA forman entre las tres una máquina molecular llamada polimerasa, la cual es la que se encarga de hacer muchas copias del genoma viral para formar más partículas virales.

El genoma es muy importante para el virus; no puede mandarlo de una célula a otra nada más así como así, por eso lo manda empaçado como si fuera de cristal. El virus utiliza una proteína llamada nucleoproteína (NP), la cual empaqueta y protege su genoma de ARN de nuestro sistema inmune: lo esconde. La neuraminidasa (NA) es otra proteína que se encuentra en la envoltura y ayuda a que las nuevas partículas virales puedan escaparse de la célula una vez que ya están listas para seguir infectando otras células.

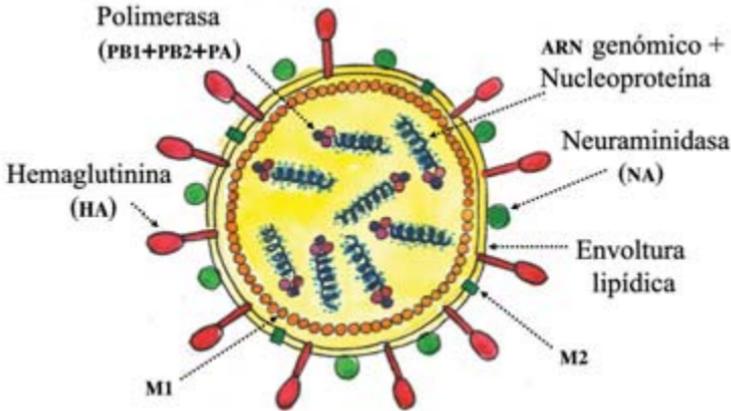


FIGURA III.3. Diagrama de los componentes de una partícula viral de influenza.

Hasta el momento se han observado cuatro tipos de influenza, denominados A, B, C y D. El tipo A y en menor medida el tipo B son los mayores responsables de la gripe estacional en humanos. No obstante, el tipo A también infecta a otros mamíferos, como cerdos, caballos, etc., aunque es en las aves acuáticas salvajes como patos y cisnes donde se encuentra comúnmente. Es por eso que se dice que las aves acuáticas son el reservorio natural de la influenza tipo A. Los virus tipo B y C son más raros, no tienen reservorios en la naturaleza. El tipo D fue recientemente descubierto y se cree que no infecta humanos, sólo ganado.<sup>12</sup> ¿Cuál produjo la gripe española?

Para entender qué ocurrió exactamente durante la gripe española y evitar que ocurra una catástrofe similar en el futuro produciendo una vacuna, los científicos necesitaban entender los detalles del virus que la causó. Se necesitaba obtener el genoma exacto del virus de 1918; sin embargo, el secreto de su letalidad se había perdido junto con el virus al terminar la pandemia. Además de ya no existir, tampoco era muy probable

<sup>12</sup> R. Liu *et al.*, "Influenza D virus", *Current Opinion in Virology*, 44: 154-161, 2020.

que hubiera dejado rastro alguno porque su genoma estaba compuesto del fácilmente degradable ARN.

Más de ochenta años después del fin de la gripe española, los secretos del patógeno que provocó la pandemia empezaron a ser descubiertos. ¿Cómo se logró? Sólo había una forma.

Se buscó y revivió al asesino de millones.

## IV. Reviviendo al asesino

El 23 de septiembre de 1918, en el campo Upton en Nueva York, el soldado James Downs, de 30 años, entrenaba antes de viajar a los campos de batalla en Europa cuando cayó enfermo con fiebre, así que ingresó al hospital. Su salud empeoró en los siguientes días; manchas color negro aparecieron en su piel por la falta de oxígeno. Finalmente murió el 26 de septiembre a



FIGURA IV.1. *El doctor Johan Hultin en su segunda visita a la tumba localizada en Teller Mission, 1997. Crédito de la fotografía: Johan Hultin.*

las 4:30 horas. El médico que realizó la necropsia, el capitán McBurney, encontró que sus pulmones presentaban signos de neumonía. Estaban llenos de un fluido que contenía rastros de sangre. McBurney tomó una pequeña muestra de los pulmones del soldado Downs, la trató en formaldehído y la cubrió con cera para conservarla.

A más de mil kilómetros de distancia, pero casi en paralelo, el soldado Roscoe Vaughn, de 21 años, llegó al Fuerte Jackson en Carolina del Sur en septiembre de 1918. Los registros médicos muestran que se reportó enfermo el 19 de septiembre: presentaba fiebre y dolor de cuerpo. Murió el 26 de septiembre quejándose de que le faltaba el aire. El doctor que realizó la necropsia también tomó una muestra de sus pulmones, la cual fue mandada al mismo lugar que la muestra del soldado James Downs: el Repositorio Nacional de Tejido del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.<sup>1</sup> Estas muestras permanecieron ahí guardadas prácticamente en el olvido, hasta que fueron redescubiertas varias décadas después por el genetista Jeffery Taubenberger.

Taubenberger trabajaba en el Instituto de Patología, fundado en 1862 por orden ejecutiva del propio Abraham Lincoln para estudiar las enfermedades que aquejan a los soldados en los campos de batalla. En la época de la Guerra Civil estadounidense más soldados morían por enfermedades infecciosas que por balas.<sup>2</sup>

A mediados de los noventa del siglo pasado, Taubenberger logró extraer de aquellas muestras guardadas en cera suficientes fragmentos del genoma de ARN del virus para descubrir el tipo de virus que produjo la pandemia: influenza tipo A subtipo H1N1, uno de los tres subtipos causantes en la actualidad de la

<sup>1</sup> L. Spinney, *Pale Rider. The Spanish Flu of 1918 and How it Changed the World*, PublicAffairs, Nueva York, 2017.

<sup>2</sup> J. S. Sartin, "Infectious diseases during the Civil War: The triumph of the 'Third Army'", *Clinical Infectious Diseases*, 16(4): 580-584, 1993.

gripe estacional junto con el H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> y la influenza tipo B.<sup>3</sup> Sin embargo, no se pudo determinar por completo el genoma del virus debido a que no estaba intacto en estas muestras; apenas 15% había sido descubierto, así que los detalles del virus seguían perdidos en el tiempo. El reto seguía siendo encontrar muestras que hubieran permanecido conservadas durante tantos años para poder determinar por completo el genoma del virus de 1918.

Taubenberger publicó el genoma parcial del virus en 1997<sup>4</sup> y resultó que una de las personas que leyó ese artículo, el doctor Johan Hultin, tenía una idea de dónde encontrar muestras intactas para obtener el genoma del virus. La vida da segundas oportunidades a quien las busca.

El pueblo inuit habita en la región ártica del norte de América. Fueron ellos quienes fundaron una pequeña población llamada Teller Mission en el año de 1900 en Alaska, a unos pocos kilómetros del estrecho de Bering. A pesar de su remota ubicación, Teller Mission no se salvó de la gripe española. No se sabe exactamente cómo llegó, si la trajeron los comerciantes de una ciudad vecina, o tal vez fue el empleado del servicio postal de la región. Sólo se sabe que 72 de los 80 residentes de Teller Mission murieron entre el 15 y el 20 de noviembre de 1918 como resultado de la pandemia. Debido a que Teller Mission fue arrasado, el gobierno de Alaska tuvo que contratar a varios mineros de la comunidad vecina de Nome para cavar una fosa lo

<sup>3</sup> Los virus de influenza tipo A se subdividen de acuerdo con diferencias que existen en sus proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Estas proteínas son muy importantes porque, como se encuentran en la superficie de las partículas virales, son las más expuestas y también las más atacadas por los anticuerpos que genera nuestro sistema inmune (véase el anexo C). Cada subtipo de influenza contiene distintas mutaciones en sus proteínas HA y NA; a partir de éstas, nuestro sistema inmune genera anticuerpos para reconocer al virus, y por estas mutaciones es como los clasificamos. Hasta el momento se han detectado 18 tipos de HA y 11 tipos de NA. Por ejemplo, el virus pandémico de 1918 era del tipo 1 de hemaglutinina y también del tipo 1 de neuraminidasa, por lo tanto H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>.

<sup>4</sup> J. K. Taubenberger *et al.*, "Initial genetic characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus", *Science*, 275(5307): 1793-1796, 1997.

suficientemente grande para poder enterrar apropiadamente los 72 cuerpos, lo cual no fue nada sencillo.

#### EL SUELO ESTABA SIEMPRE CONGELADO

Teller Mission se encuentra construida en tierras clasificadas como parte del permafrost de Alaska, así que para cavar la fosa los mineros primero tuvieron que descongelar el suelo haciendo fogatas para hervir agua e inyectar vapor. Después de mucho trabajo, lograron cavar una fosa de cuatro por ocho metros con una profundidad de dos metros. Para señalar el lugar, colocaron dos cruces a las orillas. Fue ahí, a las afueras de Teller Mission, donde yacían enterrados y se preservaban los cuerpos de 72 inuits en el suelo congelado.<sup>5</sup>

En 1951 el doctor Hultin ya había hecho un primer intento por obtener el genoma del virus en Teller Mission.<sup>6</sup> Ese año, con el permiso de los ancianos del pueblo excavó la fosa y extrajo tejido pulmonar de cuatro individuos. No obstante, la tecnología disponible en aquella época no le permitió determinar el genoma de ARN del virus. Cuarenta y seis años después, al leer el artículo de Taubenberger, Hultin lo contactó y le preguntó si estaría interesado en que visitara de nuevo Teller Mission para obtener muestras que llevaran a la obtención completa del genoma del virus. Por supuesto, Taubenberger estaba más que interesado, así que una semana después Hultin partió de nuevo a Teller Mission.

En esa segunda visita a Teller Mission en agosto de 1997, Hultin, ya con 72 años y jubilado, excavó y encontró un cuerpo

<sup>5</sup> Ned Rozell, "How an Alaska village grave led to a Spanish flu breakthrough", *Anchorage Daily News*, 22 de marzo de 2020.

<sup>6</sup> J. K. Taubenberger *et al.*, "Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context", *Antiviral Therapy*, 12(4): 581-591, 2007; y Jordan Douglas, "The deadliest flu: The complete story of the discovery and reconstruction of the 1918 pandemic virus", *CDC*, 2019. Disponible en línea: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/reconstruction-1918-virus.html>.

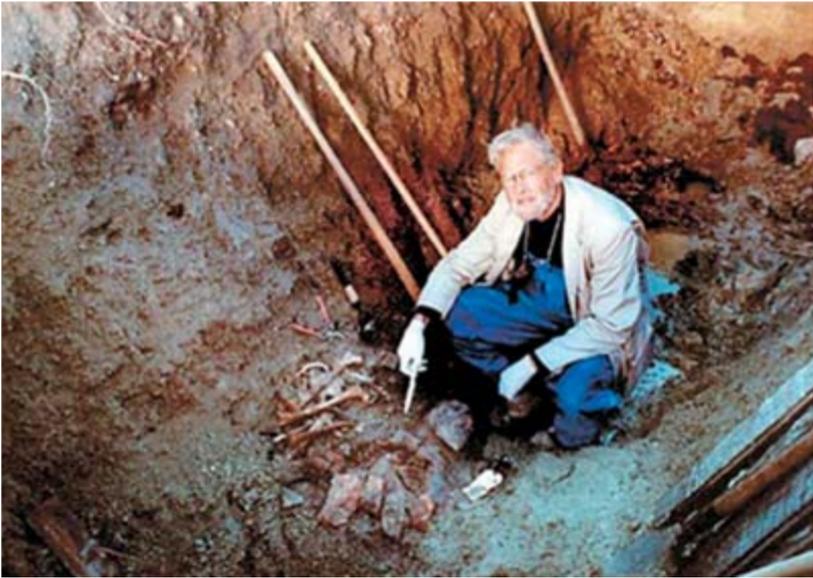


FIGURA IV.2. *Johan Hultin excavando en el lugar del entierro en 1997.*  
*Crédito de la foto, Johan Hultin.*

bien conservado a unos dos metros de profundidad. Era el cuerpo de una mujer de entre 20 y 30 años con cierta obesidad, cuyo exceso de grasa probablemente ayudó a que se conservaran bien sus pulmones por tanto tiempo. Hultin la llamó Lucy. Fue a partir de las muestras tomadas de los pulmones de Lucy que se logró extraer suficiente ARN del virus para poder determinar por completo su genoma.<sup>7</sup> Finalmente se podía estudiar al virus; pero antes se tenía que dar otro paso, por difícil que fuera; y se dio unos años después.

En 2005 se iniciaron los experimentos para reconstruir el virus pandémico.

Estos experimentos se llevaron a cabo no sólo en un laboratorio con las más altas medidas de bioseguridad jamás instaura-

<sup>7</sup> A. H. Reid *et al.*, "Origin and evolution of the 1918 'Spanish' influenza virus hemagglutinin gene", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 96(4): 1651-1656, 1999.

das para que ninguna partícula viral pudiera escapar, además se crearon nuevas reglas específicamente para estos experimentos. Por ejemplo, sólo se le permitió a una persona llevarlos a cabo, el doctor Terrence Tumpey, en un laboratorio al cual únicamente se podía acceder a través de un escáner de huellas dactilares y que además requería identificación en un lector de iris para acceder a las muestras. Por si fuera poco, Tumpey sólo podía trabajar en horas en las que sus colegas ya se habían ido a casa. Si se llegaba a contagiar del virus, Tumpey sabía que además de ponerlo en cuarentena se le iba a mantener incomunicado del mundo exterior por completo.<sup>8</sup> Fue en aquel laboratorio de máxima seguridad donde se insertó el genoma del virus en el núcleo de células de riñón humano, y días después se observó por primera vez al asesino de millones.

Se había revivido al virus de la gripe española.

Se inició de inmediato su caracterización mediante diversos experimentos en ratones, embriones de pollo y células de perro. Tal vez para sorpresa de pocos, el virus del otoño de 1918 no sólo se multiplicó rápidamente y produjo lesiones pulmonares graves en ratones, también mostró la más alta tasa de letalidad observada en un virus de influenza hasta ese momento: 100% de los ratones infectados murieron, algunos incluso al tercer día.<sup>9</sup> Era evidente que había cosas que no eran normales en ese virus.

Se observó que el virus tenía 11 genes como otros del tipo A y con esta información se diseñó una vacuna inmediatamente.<sup>10</sup> Sin embargo, al comparar su genoma se observó que sus genes eran mucho más similares a aquellos de virus provenientes

<sup>8</sup> Confieso que no me hubiera gustado llevar a cabo esos experimentos. ¿Al lector sí?

<sup>9</sup> T. M. Tumpey *et al.*, "Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza virus", *Science*, 310(5745): 77-80, 2005; y J. K. Taubenberger *et al.*, "Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes", *Nature*, 437: 889-893, 2005.

<sup>10</sup> T. M. Tumpey *et al.*, "Pathogenicity and immunogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101(9): 3166-3171, 2004.

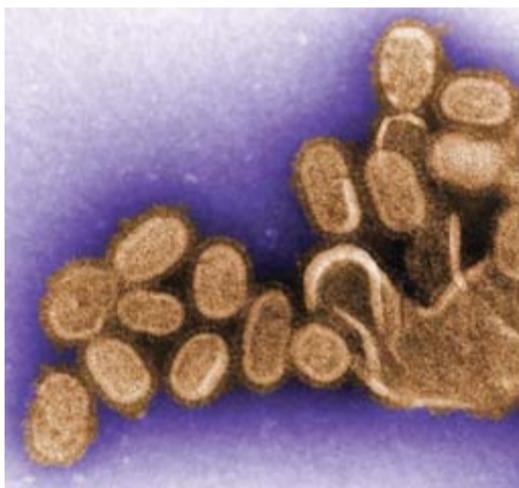


FIGURA IV.3. *El virus de 1918. Imagen coloreada tomada por microscopía electrónica de transmisión. Cortesía de Cynthia Goldsmith. Public Health Image Library del gobierno de los Estados Unidos.*

de aves que a aquellos que están completamente adaptados a humanos y producen la gripe estacional.<sup>11</sup>

Las aves y los mamíferos tuvieron un último ancestro común hace unos 300 millones de años. Desde ese momento, más de 50 millones de años antes de la aparición de los primeros dinosaurios, los linajes de los que provienen las aves y los humanos evolucionaron independientemente. Nosotros no tenemos plumas, no volamos, no ponemos huevos, etc. Las células de humanos y de aves son muy distintas. Las diferencias que observamos a simple vista también existen a nivel microscópico dentro de nuestras células. Los virus necesitan secuestrar la maquinaria de las células que atacan para poder replicarse, pero eso también los obliga a adaptarse, mutar para poder uti-

<sup>11</sup> ¿El virus de 1918 se originó en un pato? ¿En una gallina? Es difícil responder esta pregunta con exactitud porque no se conocen los genomas de virus de influenza de aves de esa época, así que no se ha podido hacer una comparación más exacta para determinarlo.

lizar esa maquinaria. Esto hace imposible que un virus de ave pudiera replicarse en células de humano así como así. Es como si una gallina quisiera utilizar una bicicleta. Todo esto llevó a los científicos a la pregunta del cuatrillón de pesos: *¿cómo fue que un virus proveniente de aves se adaptó a humanos?*

La atención de la comunidad científica se centró en las 11 proteínas virales que codifican su genoma. Fue así como en 2005, a partir de la obtención del genoma del virus, se inició una carrera por entender cuáles fueron las barreras que tuvo que cruzar éste para llegar a infectar humanos.

El diablo está en los detalles.

Los virus no tienen un plan maestro para conquistar el mundo.

Muy probablemente han existido desde que la vida se originó en este planeta,<sup>1</sup> y aunque no estemos seguros de si están vivos o no, algo está claro: evolucionan por selección natural al igual que todos los seres vivos. Es decir, los virus simplemente mutan todo el tiempo, y mientras que algunas mutaciones no tendrán efecto e incluso pueden llegar a tener un efecto negativo, algunas otras pueden tener un efecto positivo y le permitirán adaptarse y reproducirse más rápido.<sup>2</sup> Por ejemplo, algunas de esas mutaciones le podrían permitir a un virus de aves

<sup>1</sup> Nadie sabe a ciencia cierta cuándo o dónde se originaron los virus. No obstante, una de las hipótesis más importantes es la conocida como “los virus primero”, la cual explica que fueran probablemente las primeras “unidades” autorreplicantes, incluso antes de la existencia de las primeras células. Con el tiempo, estas unidades autorreplicantes se volvieron más complejas y desarrollaron, por ejemplo, la habilidad de formar membranas, lo cual derivó en la formación de células primitivas. E. V. Koonin y W. Martin, “On the origin of genomes and cells within inorganic compartments”, *Trends in Genetics*, 21(12): 647-654, 2005.

<sup>2</sup> Los humanos, por supuesto, también seguimos evolucionando, he aquí un ejemplo: la mayoría de nosotros tenemos problemas para respirar a elevadas altitudes debido a la escasez de oxígeno, pero los sherpas no. Esta población ha habitado a miles de metros sobre el nivel del mar en las montañas del Himalaya por miles de años, y durante ese tiempo aumentaron su eficiencia para utilizar el oxígeno. Al parecer esta adaptación está relacionada con mutaciones en un gen llamado *PPARG*, el cual está relacionado con la utilización de grasas y oxígeno para la formación de energía. J. A. Horscroft *et al.*, “Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 114(24): 6382-6387, 2017.

adaptarse a un nuevo tipo de huésped que camina en dos piernas y a quien le gusta ir al cine los domingos. Eso fue lo que probablemente ocurrió en 1918: un virus de influenza de aves entró en contacto con uno de nosotros. Este virus tenía las mutaciones necesarias para poder replicarse y transmitirse de humano a humano, y lo hizo.

### ¿CÓMO EXACTAMENTE LOGRÓ EL VIRUS DE 1918 TRANSMITIRSE ENTRE HUMANOS?

Alguno o algunos de los 11 genes que contenía el virus de 1918 debieron de tener mutaciones que les permitieran adaptarse a células humanas. Así que la primera gran pregunta fue cuáles de esos genes eran los que tenían mutaciones “adaptativas”.

Desde antes de que en 2005 se obtuviera la secuencia del virus de 1918, los científicos ya tenían en la mira a un par de genes que habían tenido un papel importante en la aparición de brotes de influenza aviar con potencial pandémico en la década de los noventa. Uno de estos brotes ocurrió en Hong Kong en 1997. Éste fue un brote de gripe aviar tipo H5N1 muy virulenta, la cual terminó matando a seis de las 18 personas que fueron infectadas. Afortunadamente se logró detener el brote, pero entre muchas otras medidas se tuvo que sacrificar a más de 1.5 millones de gallinas para detener la transmisión del virus. Fue el grupo de investigación del doctor Yoshihiro Kawaoka de la Universidad de Tokio el que realizó una serie de experimentos para averiguar por qué ese virus H5N1 había podido llegar a infectar a humanos.

En estos experimentos utilizaron dos virus H5N1 con un genoma bastante parecido: el causante del brote letal, el cual fue llamado “HK483”, y otro virus no letal llamado “HK486”. Lo que hicieron fue intercambiar uno por uno los genes del virus letal por los del virus no letal, para después observar qué efecto tenía este intercambio en la letalidad del virus en

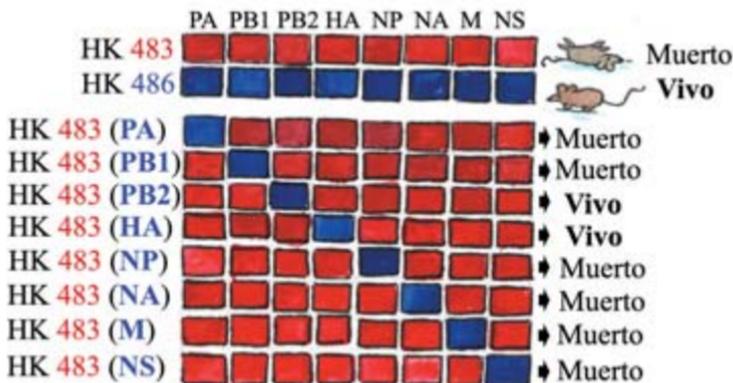


FIGURA V.1. Diagrama de cómo se fueron intercambiando uno por uno los genes del virus letal (HK483, rojo) por los del no letal (HK486, azul). Cuando intercambiaron los genes HA y PB2 del virus altamente patogénico (HK483) por aquellos del virus HK486, el resultado fue un virus no patogénico. Con información tomada de Masato Hatta.<sup>3</sup>

ratones. Este experimento fue hecho como se puede ver en la figura v.1:<sup>3</sup>

Como era de esperarse, el virus HK483 intacto mataba a los ratones rápidamente y aquellos con el HK486 sobrevivían.<sup>4</sup> No obstante, lo que llamó más la atención fue que aquellos virus HK483 que habían intercambiado sus genes HA o PB2 por los del virus no letal HK486 perdieron su patogenicidad. ¡Los ratones seguían viviendo! Así que el secreto de la letalidad del virus HK483, al parecer, estaba en los genes HA y PB2. Para confirmar estas observaciones, Kawaoka y sus colaboradores llevaron a cabo el experimento inverso. Cuando al virus HK486 le intercambiaron sus genes HA y PB2 por aquellos del HK483, el virus que hasta ese momento era inofensivo... ¡se volvió altamente letal en ratones! El resto de los genes no tuvieron un impacto en la letalidad del virus, así que todo apuntaba a que la

<sup>3</sup> M. Hatta *et al.*, "Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses", *Science*, 293(5536): 1840-1842, 2001.

<sup>4</sup> *Id.*

virulencia provenía del gen HA, que codifica para la hemaglutinina, y del gen PB2, que codifica para una de las proteínas que forma la polimerasa viral.

Cuatro años después, cuando se obtuvo la secuencia completa del genoma del virus de 1918, el grupo de Taubenberger llevó a cabo una serie de experimentos parecidos a los de Kawoka, pero ahora usando los genes del virus de 1918 y otros de un virus también tipo A H1N1, si bien no letal.<sup>5</sup> Los experimentos del grupo de Taubenberger también apuntaban a que los genes HA y PB2 eran los que determinaban si un determinado virus de origen aviar podía transmitirse entre humanos, así que el siguiente paso era ahora entender cómo ocurre esta adaptación.

#### EL MISTERIO DEL GEN HA SERÍA EL PRIMERO EN RESOLVERSE

El ácido siálico es una molécula que se encuentra en la superficie de algunos tipos de células, tanto en aves como en humanos. Se clasifica químicamente junto con la glucosa y otras moléculas como un carbohidrato. Tiene varias funciones importantes, como mantener hidratado el tracto respiratorio, y también forma una barrera protectora en los tejidos que están en contacto con el medio ambiente. Es tal vez debido a su localización que el virus de la influenza utiliza el ácido siálico para unirse a la superficie de las células del tracto respiratorio e iniciar su invasión. La hemaglutinina es la proteína viral que se une específicamente al ácido siálico; en virología se dice que el ácido siálico es el “receptor” de la hemaglutinina.

Aun así, y ahí está el detalle, existe una diferencia importante en la estructura del ácido siálico de aves y humanos: aquel presente en humanos es más voluminoso que el encontrado en aves. De hecho, algunos científicos han llegado a decir que el

<sup>5</sup> T. M. Tumpey *et al.*, “Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza virus”, *Science*, 310(5745): 77-80, 2005.

ácido siálico presente en humanos tiene forma de “paraguas”, mientras que el encontrado en aves tiene forma de “cono”.<sup>6</sup> Esta diferencia explica por qué tan sólo algunos virus de origen aviar se pueden transmitir en humanos. Sólo aquellos virus que tienen mutaciones adaptativas en el gen HA, las cuales les permiten unirse al voluminoso ácido siálico presente en humanos, se pueden replicar entre nosotros. Ésta fue la primera barrera que el virus de 1918 logró saltar. ¿Cómo lo logró?

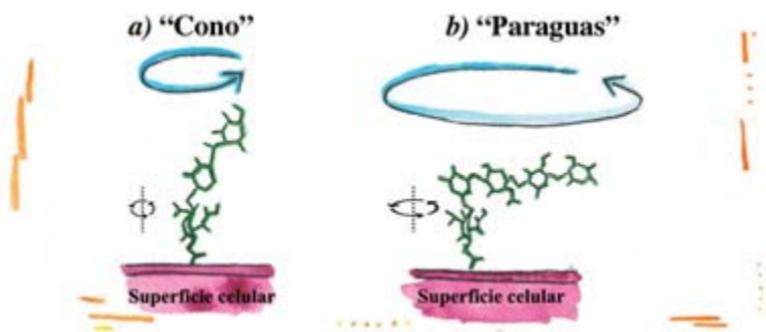


FIGURA V.2. La primera barrera para la replicación de un virus aviar en células humanas: la estructura del ácido siálico de a) aves y b) humanos. Los ácidos siálicos nunca están solos, siempre se les encuentra unidos a otras moléculas de carbohidratos, como si fueran el último eslabón de una cadena. No obstante, en humanos los eslabones de ácido siálico están unidos de tal forma que no chocan con otros eslabones, lo que les permite mayor movimiento en el espacio. Esto los hace lucir más voluminosos, como si fueran un “paraguas”. En contraste, hay más choques entre eslabones en aquellos presentes en aves debido a la forma con la que están unidos uno con otro, y por lo tanto tienen menos movilidad. De ahí que se diga que tienen forma de “cono”.<sup>7</sup>

<sup>6</sup> A. Chandrasekaran *et al.*, “Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin”, *Nature Biotechnology*, 26(1): 107-113, 2008.

<sup>7</sup> *Id.*

Hoy en día se ha llegado a obtener la secuencia del gen HA de decenas de víctimas fatales de la pandemia de 1918, y se han observado mutaciones en varios aminoácidos. Sin embargo, la mutación que siempre está presente es aquella localizada en el aminoácido número 190, la cual representa un buen ejemplo de cómo logró adaptarse el virus.

El aminoácido 190 es parte de una cavidad en la hemaglutinina, un hueco que está específicamente diseñado para que ahí entre y se una con fuerza el ácido siálico. Se ha observado que los virus adaptados a aves tienen en la posición 190 un aminoácido de ácido glutámico (abreviación científica: E). Sin embargo, el virus de 1918, a pesar de ser originalmente de aves, tenía otro aminoácido llamado ácido aspártico (abreviación científica: D). Esta mutación en notación científica es la llamada E190D.<sup>8</sup> A primera vista, esta mutación no debería producir algún cambio dramático porque ambos aminoácidos tienen las mismas propiedades químicas, pues ambos son ácidos y están cargados negativamente (véase el anexo B).

No obstante, el ácido aspártico es más pequeño. Tiene un átomo de carbono menos.

Mientras que el ácido glutámico tiene cinco átomos de carbono, el ácido aspártico tiene cuatro, por lo cual la mutación E190D hace más amplia la cavidad que une al ácido siálico; “hace espacio” para poder atrapar al voluminoso ácido siálico humano. El propio Tumpey, que por primera vez reconstruyó el virus de 1918, llevó a cabo varios experimentos que confirmaron estas observaciones.<sup>9</sup> Fue así como el virus de la gripe

<sup>8</sup> Los científicos utilizan la siguiente notación para indicar una mutación: primero el tipo de aminoácido que se encontraba originalmente, después la posición en la cadena de aminoácidos de la proteína que fue mutada y, finalmente, la identidad del nuevo aminoácido. Es así como un cambio de ácido glutámico (E) a lisina (K) en la posición 627 de cierta proteína se indica como E627K. Z.-M. Sheng *et al.*, “Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 108(39): 16416-16421, 2011; y J. Stevens *et al.*, “Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus”, *Science*, 303(5665): 1866-1870, 2004.

<sup>9</sup> S. J. Gamblin *et al.*, “The structure and receptor binding properties of the 1918

española cruzó la primera barrera: mediante mutaciones como la E190D.

Mientras tanto, la segunda barrera sigue siendo en buena medida un misterio.

Suponiendo que logran cruzar la primera barrera, entran a la célula humana y se meten hasta su núcleo para empezar a replicar su genoma, los virus de influenza aviar ahí se encuentran con la segunda barrera: su polimerasa simplemente no funciona. En diversos experimentos se ha observado que uno de los tres componentes que forman su polimerasa, la proteína PB2, no funciona en células humanas. Así que no pueden replicar su genoma, formar nuevas partículas virales, transmitirse entre humanos y por lo tanto suscitar una pandemia. No obstante, tan sólo una mutación le bastó al virus de 1918 para adaptarse.<sup>10</sup>

La mutación en cuestión es la famosa E627K, bien conocida entre los científicos que estudian el virus de la influenza. En realidad, desde 1993 se había observado que esta mutación se comportaba como un “interruptor” que era capaz de adaptar la polimerasa de un virus aviar a células humanas.<sup>11</sup>

Vale la pena analizar esta mutación: cambia el aminoácido número 627 de ácido glutámico (E) a una lisina (K), un cambio que desde el punto de vista químico es bastante drástico porque la lisina es un aminoácido cargado positivamente y el ácido glutámico, como ya hemos visto, está cargado negativamente. Además, como el aminoácido 627 de la proteína PB2 se encuentra estructuralmente en su superficie, se sospechó por muchos años que probablemente esta mutación le ayudaba a la polimerasa a unirse con alguna otra proteína presente en células humanas. Alguna proteína que también estuviera presente en

influenza hemagglutinin”, *Science*, 303(5665): 1838-1842, 2004; y T. M. Tumpey *et al.*, “A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission”, *Science*, 315(5812): 655-659, 2007.

<sup>10</sup> J. K. Taubenberger *et al.*, “Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes”, *Nature*, 437: 889-893, 2005.

<sup>11</sup> E. K. Subbarao *et al.*, “A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range”, *Journal of Virology*, 67(4): 1761-1764, 1993.

células de ave, pero que de alguna forma fuera distinta en células humanas y a la que por lo tanto fuera esencial adaptarse. Y así pasaron más de veinte años sin que se conociera la identidad del misterioso compañero de la polimerasa.

Hasta el año 2016, fecha en que fue finalmente descubierto en Londres.

En ese año el grupo de la doctora Wendy Barclay, del Colegio Imperial, logró poner finalmente la primera pieza del rompecabezas de la segunda barrera: la mutación E627K aparece porque hay una diferencia entre la proteína ANP32A de humanos y la de aves.<sup>12</sup> La proteína ANP32A ya era conocida para la comunidad científica, pues es una proteína que se encuentra en el núcleo de las células y se le ha visto involucrada en varios tipos de cáncer. Muchas veces se le ha comparado con un “látigo” cargado negativamente, pues está llena de aminoácidos de ácido aspártico y glutámico, lo cual le ayuda a “atrapar” otras proteínas cargadas positivamente. Sin embargo, el látigo de la proteína humana es exactamente 33 aminoácidos más corto que el de las aves. Y ésta, de una u otra forma, era la segunda barrera.

La mutación E627K tiene sentido en este rompecabezas, porque el cambio de un aminoácido cargado negativamente (E) por uno positivo (K) le ayuda a la polimerasa a unirse al látigo cargado negativamente de ANP32A; después de todo, cargas opuestas se atraen.<sup>13</sup> Es verdad que todavía no se logra entender para qué le sirve exactamente la proteína ANP32A a la polimerasa del virus; con todo, existen varias hipótesis hasta el momento. Por ejemplo, se cree que no es una, sino dos moléculas de polimerasa las que tienen que trabajar en conjunto para generar muchas copias del genoma del virus, y es la proteína ANP32A

<sup>12</sup> J. S. Long *et al.*, “Species difference in ANP32A underlies influenza A virus polymerase host restriction”, *Nature*, 529: 101-104, 2016.

<sup>13</sup> A. R. Camacho Zarco *et al.*, “Molecular basis of host-adaptation interactions between influenza virus polymerase PB2 subunit and ANP32A”, *Nature Communications*, 11(1): 3656, 2020.

la que las mantiene unidas en este proceso.<sup>14</sup> Sin embargo, esto sólo se ha observado en polimerasas de virus de influenza del tipo C, los cuales son distantes desde el punto de vista evolutivo al tipo A. También se ha propuesto recientemente que la proteína ANP32A podría estar ayudando a captar con su látigo a la nucleoproteína producida por el virus, para que, tan pronto como sean hechas nuevas copias del genoma viral, éstas se empaquen y queden protegidas del sistema inmune de la célula.<sup>15</sup>

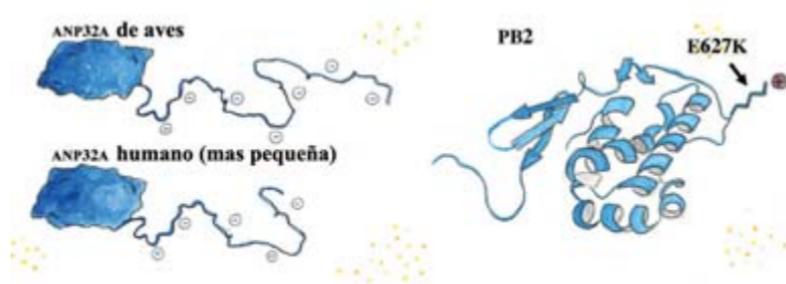


FIGURA V.3. La segunda barrera para la replicación de un virus aviar en células humanas: la proteína ANP32A. Esta proteína, la cual se muestra a la izquierda, está presente tanto en humanos como en aves. Algunos le verán cara de “cerebro con colita”. Los científicos la han comparado con un látigo molecular cargado negativamente, pues más de 65% de sus aminoácidos son de ácido aspártico o glutámico. Mediante la región flexible de la proteína (el látigo), ANP32A atrapa otras proteínas cargadas positivamente. Con todo, el látigo de la proteína ANP32A presente en aves es 33 aminoácidos más largo que el presente en humanos. A la derecha se puede ver la región que contiene la mutación E627K, la cual ayuda a la polimerasa del virus de la influenza aviar a unirse a la ANP32A humana.

<sup>14</sup> L. Carrique *et al.*, “Host ANP32A mediates the assembly of the influenza virus replicase”, *Nature*, 587(7835): 638-643, 2020.

<sup>15</sup> A. R. Camacho Zarco *et al.*, “Multivalent dynamic colocalization of avian influenza polymerase and nucleoprotein by intrinsically disordered ANP32A reveals the molecular basis of human adaptation”, *Journal of the American Chemical Society*, 145(38): 20985-21001, 2023.

No obstante, se requiere de más experimentos para confirmar qué ocurre en la segunda barrera; los científicos siguen trabajando en esta área para poder entender a detalle y detener a este virus.

Años de investigación científica nos han hecho entender la mutación E627K como una especie de firma molecular que nos ayuda a predecir qué virus de influenza están adaptados a humanos y, por lo tanto, podrían producir una pandemia. Después de todo, los virus de influenza necesitan la mutación E627K para adaptarse a células humanas, o por lo menos es lo que se creía hasta hace unos años.

Siempre puede surgir la “excepción que confirma la regla”, y como veremos a continuación, entre otros temas, ésta apareció en 2009 desatando una pandemia.

En México, para ser más precisos.

Después de la gripe española (H1N1) vinieron, en el siglo xx, la gripe asiática (H2N2) en 1957 y la gripe de Hong Kong (H3N2) en 1968. Ninguna de las dos provocó, afortunadamente, tanta devastación como la gripe española. No obstante, también se llegaron a expandir por todo el mundo y se calcula que cada una causó entre uno y cuatro millones de muertes. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud calcula que la gripe estacional ocasiona en nuestros días alrededor de medio millón de muertes cada año. Todos estos virus que han producido pandemias y epidemias tienen varias características en común por una razón muy sencilla. Una razón que tal vez el lector ya intuyó, o que tal vez le sorprenderá:

Todos son descendientes del virus de 1918.

El virus de la gripe española ha seguido teniendo impacto en nuestros días. Se convirtió en lo que han llamado algunos virólogos un “virus fundador” gracias a las mutaciones que contenía, como la E627K.<sup>1</sup> Estas mutaciones fueron cruciales para que siguiera circulando y, por lo tanto, evolucionando hasta nuestros días de dos formas distintas, una *gradual* y otra *drástica*.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> J. K. Taubenberger y D. M. Morens, “The 1918 influenza pandemic and its legacy”, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(10): a038695, 2020; y J. K. Taubenberger y D. M. Morens, “1918 influenza: the mother of all pandemics”, *Emerging Infectious Diseases*, 12(1): 15-22, 2006.

<sup>2</sup> F. Krammer *et al.*, “Influenza”, *Nature Reviews Disease Primers*, 4(3): 2018.

La primera forma de evolución, la gradual, fue la que desencadenó la era de epidemias de gripe estacional de la siguiente forma: los virus mutan todo el tiempo, introduciendo errores cada vez que hacen copias de su genoma. El virus de la influenza, por ejemplo, introduce alrededor de una mutación en cada copia que hace. Es así como poco a poco estas mutaciones se van acumulando, y en algún momento los anticuerpos que generó nuestro sistema inmune para defenderse del virus dejan de reconocerlo. Cuando esto ocurre, cuando nuestros anticuerpos dejan de reconocer especialmente su hemaglutinina y su neuraminidasa, aquel virus mutado puede llegar a infectarnos nuevamente. A este proceso de evolución gradual los científicos lo llaman “deriva antigénica”, y es la razón por la cual nos enfermamos frecuentemente de influenza y nos tenemos que vacunar cada año.<sup>3</sup>

La segunda forma por la que evoluciona el virus de la influenza, la drástica, es a lo que los científicos llaman *reagrupamiento*. Veamos cómo funciona el reagrupamiento, y qué mejor que mediante un ejemplo. Un ejemplo del cual tal vez muchos lectores se acordarán.

En marzo de 2009 se detectó inicialmente en la Ciudad de México un aumento anormal en el número de enfermos graves por enfermedades respiratorias.<sup>4</sup> Se supuso al inicio que estos casos eran parte de la gripe estacional; sin embargo, este incremento preocupó a las autoridades mexicanas porque varios de los pacientes eran adultos jóvenes, así que aumentaron la vigilancia a partir del 18 de marzo.

<sup>3</sup> Hacer vacunas contra la influenza es parecido al pronóstico del clima. Cada año se recolectan miles de muestras de pacientes alrededor del mundo para determinar qué virus probablemente serán los dominantes en la siguiente temporada invernal. Con base en este muestreo, la Organización Mundial de la Salud selecciona tres virus distintos cada año, en febrero para el hemisferio norte y en septiembre para el hemisferio sur. Ésta es la forma en que se seleccionan los virus que deben ser tomados en cuenta para iniciar la producción de vacunas y estar listos antes de que inicie la temporada invernal.

<sup>4</sup> R. Acuña Soto *et al.*, “A perspective on the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in Mexico”, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(1): 223-238, 2011.

A finales de ese mismo mes, dos niños del estado de California, en los Estados Unidos, se reportaron enfermos con síntomas clásicos de influenza (fiebre, tos, etc.). No obstante, al tratar de determinar el tipo de influenza estacional que padecían, las pruebas estándares no lograron reconocerlo. No era un tipo de influenza normal lo que los había infectado. Gracias a los avances tecnológicos, rápidamente se consiguió la secuencia del virus y se reportó que se trataba de un tipo de influenza de origen porcino nunca antes visto. Probablemente cuando los científicos observaron que este virus no tenía la mutación E627K dieron un suspiro de alivio, pues seguramente no pasaría a mayores.

Y cinco minutos después estarían apretando los botones de alarma.

A pesar de la importancia de la región de la polimerasa donde se encuentra el aminoácido 627, tan sólo unos meses antes se había logrado obtener su estructura por primera vez.<sup>5</sup> Es cierto, el virus que apareció en 2009 no tenía la clásica mutación pandémica E627K. ¿Cómo diablos logró adaptarse a humanos? La pregunta fue resuelta muy rápido por el grupo de Jennifer Doudna de la Universidad de Berkeley:<sup>6</sup> tenía otras mutaciones justamente al lado del aminoácido 627.

Lejos de ser una coincidencia, todo parecía indicar que el virus había encontrado otra solución para poder cruzar la segunda barrera. La polimerasa del virus está compuesta por más de 2 200 aminoácidos y, no obstante, el virus de 2009 tenía una mutación llamada Q591R que introducía un aminoácido cargado positivamente (llamado arginina, R), justamente al lado del

<sup>5</sup> F. Tarendeau *et al.*, “Host determinant residue lysine 627 lies on the surface of a discrete, folded domain of influenza virus polymerase PB2 subunit”, *PLOS Pathogens*, 4: e1000136, 2008.

<sup>6</sup> Jennifer Doudna ganó, junto con Emmanuelle Charpentier, el Premio Nobel de Química en 2020 por su trabajo en “el desarrollo de un método para edición genética”, CRISPR. Muy probablemente escucharemos de este método mucho más en el futuro conforme se descubran más aplicaciones, por ejemplo en el combate a enfermedades.

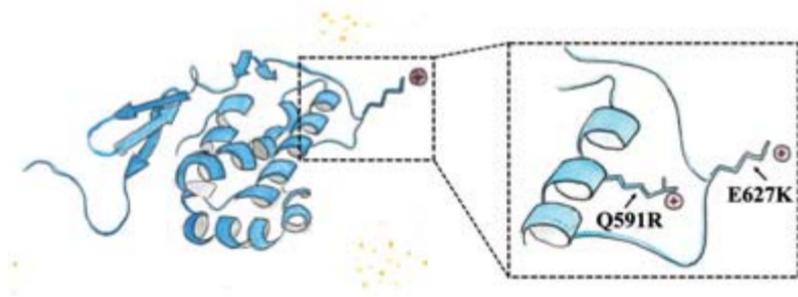


FIGURA VI.1. Estructura de la región de la polimerasa que contiene el aminoácido 627. La mutación de este aminoácido fue esencial en la adaptación del virus de 1918 a humanos. El virus pandémico de 2009 no tenía la clásica mutación E627K presente, pero tenía una mutación en el aminoácido Q591R, el cual se encuentra estructuralmente justo al lado. Ésta fue la excepción que confirmó la regla de que esta región de la polimerasa es crítica para la adaptación de virus aviares a humanos. En otras palabras, cuando un virus de influenza aviar tiene una mutación en esta zona, es mala señal.

aminoácido 627.<sup>7</sup> Lo que preocupó aún más a los científicos fue que este par de niños californianos no habían estado en contacto con ningún cerdo en los últimos días, lo cual les hizo sospechar (correctamente) que muy probablemente el virus ya era capaz de transmitirse entre humanos. Y en efecto, éste había sido el caso.

Este virus era el mismo que había provocado días antes un aumento en el número de enfermos graves en la Ciudad de México y ya había llegado a California. Para el 11 de junio se declaró que ya era una pandemia, y se calcula que un año después entre 11 y 21% de la población mundial ya había sido infectada. Oficialmente se le llamó a este virus “H1N1pdm” para diferenciarlo del H1N1 que ocasionó la gripe española.

<sup>7</sup> A. Mehle y J. A. Doudna, “Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 106(50): 21312-21316, 2009.

Para poder explicar cómo se generaron los virus de influenza pandémicos de 1957, 1968 y 2009 es necesario recordar un detalle importante del virus de la influenza: su genoma está dividido en ocho segmentos, y cada segmento codifica para una o dos proteínas. Ahora, supongamos que dos o más virus distintos infectan una célula al mismo tiempo. El resultado es que dentro de esta desafortunada célula se mezclan los segmentos de ambos, produciendo partículas virales con nuevas combinaciones de segmentos de ambos virus.

Este proceso es algo así como revolver cartas de distintos mazos y después tomar ocho cartas al azar. Algunas de las partículas virales resultantes podrían tener nuevas combinaciones de segmentos que, además de permitirles infectar células humanas, ahora puede que ya no sean reconocidas por nuestro sistema inmune. Esto debido a que adquirieron genes HA y NA completamente distintos, y además un gen PB2 con las mu-

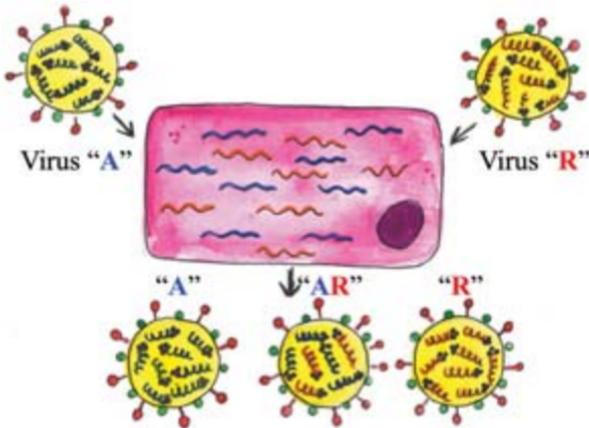


FIGURA VI.2. Esquema del funcionamiento del mecanismo de reagrupamiento. El virus "A" (con segmentos azules) y el virus "R" (con segmentos rojos), al infectar la misma célula, pueden llegar a intercambiar segmentos dentro de ella, formando nuevas variantes. En este ejemplo se genera la variante "AR" por reagrupamiento, la cual tiene segmentos y, por lo tanto, características de ambos.

taciones necesarias para replicarse en células humanas. En resumen, un coctel perfecto para generar un virus de influenza pandémico.

El virus de 2009 tenía segmentos no de dos, sino de tres virus distintos.

En este triple reagrupamiento participaron los siguientes virus:<sup>8</sup> el primero fue un virus porcino de origen estadounidense tipo H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, el cual ya se había detectado desde los noventa y que, a su vez, también provenía de otro triple reagrupamiento. Este virus H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> aportó los segmentos PB<sub>2</sub>, PB<sub>1</sub> y PA. El segundo virus representó un enigma para los científicos porque, hasta el momento de la pandemia, sólo se había observado en cerdos de Europa y Asia, nunca en América del Norte. Por esta razón no estaban seguros de que el virus se hubiera originado en México o en los Estados Unidos. Sin embargo, años después, un estudio a fondo de las poblaciones de cerdos lo encontró en varios estados del centro de México.<sup>9</sup> Así que este segundo virus, el cual aportó los segmentos que contienen los genes NA y M, bien pudo haberse originado en el centro de México.

El tercer virus fue un viejo conocido para los virólogos, y ya también para nosotros: el virus de cerdos H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> que había estudiado Richard Schope en 1931. En efecto, desde que transmitimos el virus a los cerdos durante la gripe española, éste siguió circulando entre ellos todo este tiempo, y 91 años después aportó los segmentos HA, NP y NS para generar el virus pandémico H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>pdm de 2009. Fue un búmeran de 91 años. Tuvimos suerte relativamente en 2009: la virulencia de ese virus estuvo muy por debajo de aquella de la gripe española, fue más bien parecida a la de la gripe de temporada invernal. Y de hecho eso fue en lo que se convirtió.

<sup>8</sup> I. Mena *et al.*, "Origins of the 2009 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> influenza pandemic in swine in Mexico", *eLife*, 5: e16777, 2016.

<sup>9</sup> Probablemente el virus eurasiático llegó a América del Norte debido al comercio de animales de granja vivos entre continentes. Es por eso que esta actividad debe estar muy bien regulada a nivel mundial.

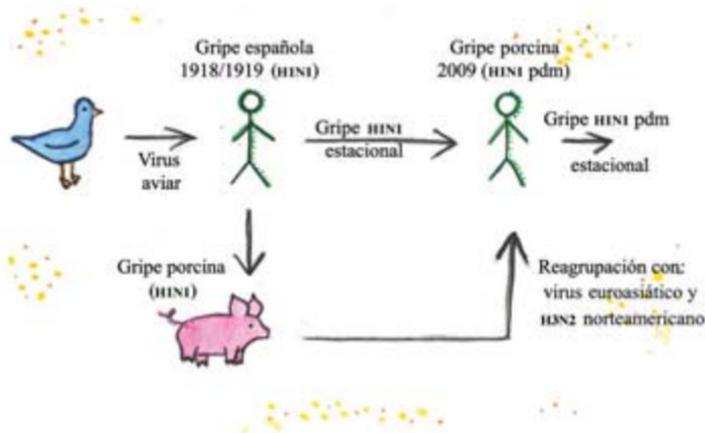


FIGURA VI.3. La circulación del virus de 1918. El virus original de 1918 se dividió en dos linajes, uno humano y otro de cerdos. El virus de cerdos evolucionó de forma paralela al humano, y contribuyó con los segmentos HA, NP y NS para formar el virus pandémico H1N1pdm de 2009, el cual sigue circulando entre nosotros como gripe estacional.

Después de la gripe española, el virus pandémico H1N1 siguió circulando entre nosotros año con año; se convirtió en uno de los virus de temporada invernal durante todo ese tiempo hasta 2009. A partir de ese año el virus de origen porcino H1N1pdm suplantó al H1N1 humano, y ese virus es el que circula en temporada invernal actualmente. Un virus descendiente de 1918 suplantó a otro descendiente, y sigue hoy en día infectando a la población humana.

Es cierto que en los últimos 100 años la comunidad científica ha logrado responder muchos enigmas que dejó la gripe española. No obstante, existen aún varios que no han sido resueltos. Y tanto Lucy como los soldados Vaughn y Downs fueron desafortunados testigos de uno de estos enigmas.

Lo llaman mortalidad en W.

## VII. Mortalidad en W

Una *U* es la forma que representa la distribución de la mortalidad por edad que provoca la influenza normalmente: mayor mortalidad en infantes menores de dos años y en personas mayores de setenta años. Según las estadísticas, los más jóvenes y fuertes entre la población definitivamente no están en el grupo de riesgo de la influenza; ellos no deberían morir.

Aun así, la gripe española no fue normal en muchos sentidos.

No importó si uno estaba sano y fuerte, listo para ir a la guerra o formar una familia. Se calcula que alrededor de la mitad de todas las personas que murieron durante la pandemia de 1918 fueron adultos jóvenes de entre 20 y 40 años, como Lucy y los soldados Vaughn y Downs. La inusual muerte en este grupo de la población provocó la aparición de un tercer pico en la curva “normal” de distribución de mortalidad, a lo cual se le ha llamado *mortalidad en W*.<sup>1</sup> Este hecho frustró a los médicos en 1918 y representa aún uno de los mayores enigmas que dejó la pandemia. Aunque hasta el momento no se ha logrado entender completamente por qué ocurrió, se han propuesto varias hipótesis que tratan de explicarlo. La hipótesis de la “tormenta de citocinas” es una de las más apoyadas.

<sup>1</sup> J. K. Taubenberger y D. M. Morens, “Influenza: the once and future pandemic”, *Public Health Reports*, 125(Supl. 3): 16-26, 2010.

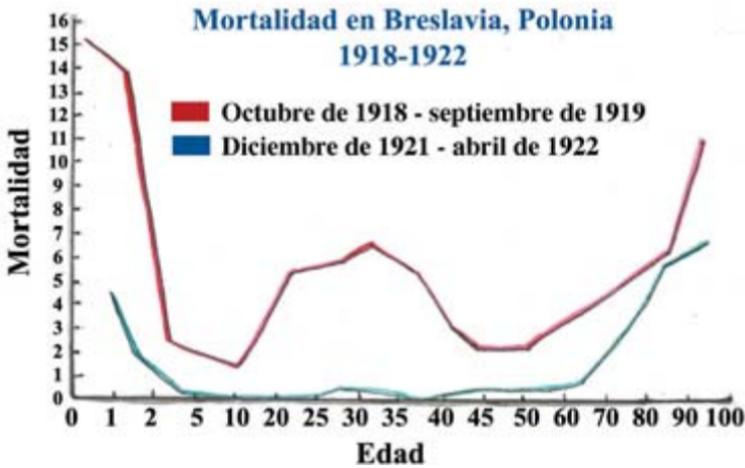


FIGURA VII.1. Gráfica de la mortalidad por edad en Breslavia (Polonia) entre 1918 y 1922. La forma en W de la distribución de la mortalidad por edad ocurrió en todo el mundo durante la gripe española, no sólo en dicha ciudad. La influenza regresó a ésta dos años más tarde, pero afortunadamente la mortalidad había disminuido en todos los sectores de la población. Gráfico modificado de J. K. Taubenberger y D. M. Morens,<sup>2</sup> hecho con datos reportados por H. Lubinski.<sup>3</sup>

Después de los brotes de 1997 que estudió Kawaoka, la influenza aviar H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> volvió a aparecer en 2003 en diversos países.<sup>4</sup> Con una letalidad en humanos calculada en 60% en esta ocasión, nadie quería imaginarse el escenario de una pandemia con semejante virus, así que existía una sensación de urgencia por entender qué lo hacía tan mortal. En diversos estudios científicos se encontró que, además de los síntomas clásicos

<sup>2</sup> J. K. Taubenberger y D. M. Morens, “The 1918 influenza pandemic and its legacy”, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(10): a038695, 2020.

<sup>3</sup> H. Lubinski, “Statistische Betrachtungen zur Grippepandemie in Breslau 1918-22”, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, 91: 372-83, 1923-1924.

<sup>4</sup> J. S. M. Peiris *et al.*, “Innate immune responses to influenza A H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>: friend or foe?”, *Trends in Immunology*, 30(12): 574-584, 2009.

de una infección por influenza, las víctimas tenían señales de que su sistema inmune daba una respuesta vigorosa, pero descontrolada.<sup>5</sup>

La inflamación es una respuesta sana y completamente normal de nuestro sistema inmune, la cual ocurre para que diversos tipos de células y moléculas lleguen a donde son necesarias, por ejemplo para reparar una herida o combatir una infección (véase el anexo C). Las citocinas son un tipo de pequeñas proteínas que ayudan a comunicar y coordinar a las distintas células que hacen falta para que ocurra la inflamación. Sin embargo, los niveles de citocinas tienen que estar muy bien regulados porque una cantidad excesiva y sin control puede producir como daño colateral una inflamación demasiado severa, especialmente en jóvenes con un sistema inmune fuerte. Esta respuesta descontrolada incluso puede llegar a dañar diversos tejidos, generando una disfunción multiorgánica y por lo tanto la muerte. En resumen, el daño colateral puede llegar a ser mayor que el beneficio traído por la respuesta inmune; esto es a lo que se le ha llamado una “tormenta de citocinas”.

Y la encontraron en las víctimas de estos brotes de H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>.<sup>6</sup>

Pocos años después, cuando ya se tenía el genoma del virus de 1918, se llevaron a cabo experimentos con el virus reconstruido y también se observó la formación de la tormenta de citocinas en ratones y macacos infectados. Más aún, se han hecho análisis químicos a biopsias de tejidos de víctimas de la pandemia y en éstos también se han observado altos niveles de citocinas. Es así como tener un sistema inmune fuerte fue probablemente una desventaja más que una ventaja para muchos jóvenes en 1918 y 1919.<sup>7</sup> De hecho, las infecciones por influen-

<sup>5</sup> K. Y. Yuen y S. S. Y. Wong, “Human infection by avian influenza A H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>”, *Hong Kong Medical Journal*, 11: 189-199, 2005.

<sup>6</sup> J. S. M. Peiris *et al.*, “Innate immune responses to influenza A...”, *op. cit.*

<sup>7</sup> J. C. Kash *et al.*, “Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus”, *Nature*, 443(7111): 578-581, 2006; y D. Kobasa *et al.*, “Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus”, *Nature*, 445(7125): 319-323, 2007.

za no son las únicas que pueden desencadenar una tormenta de citocinas. Se ha observado que otros virus, como por ejemplo el ébola y la viruela, también pueden suscitar esta misma patología.<sup>8</sup>

Es cierto que la mortalidad durante la gripe española aumentó en personas de edad avanzada, pero también es cierto que este aumento fue menor de lo esperado. Esto pudo haber ocurrido por diferentes razones, pero se sospecha en la actualidad que este grupo de la población pudo haber adquirido cierta resistencia debido a la circulación, muchos años antes de 1918, de algún virus parecido.<sup>9</sup> En otras palabras, puede ser que ya tuvieran cierta inmunidad contra el virus de 1918.<sup>10</sup>

En el siglo XIX ocurrieron tres pandemias de influenza, en 1830, 1847 y 1889. Varios científicos sospechan que el virus de 1830 y el de 1847 pudieron haber sido relativamente similares al H1N1 de 1918-1919. No obstante, como no se conoce a ciencia cierta qué tipo de hemaglutinina y neuraminidasa tenían en su superficie, es difícil confirmarlo.

Con respecto a la llamada gripe rusa de 1889, se cree que pudo haber sido producida por una influenza subtipo H3N8. Aunque esto no se ha podido confirmar, esta idea podría expli-

<sup>8</sup> En la actualidad ya existen fármacos que pueden regular la reacción inflamatoria desencadenada por las citocinas. Tal es el caso del Tocilizumab, el cual bloquea el efecto de la citocina llamada interleucina 6. D. C. Fajgenbaum y C. H. June, "Cytokine storm", *New England Journal of Medicine*, 383(23): 2255-2273, 2020; J. R. Teijaro, "Cytokine storms in infectious diseases", *Seminars in Immunopathology*, 39(5): 501-503, 2017.

<sup>9</sup> J. S. Oxford y D. Gill, "Unanswered questions about the 1918 influenza pandemic: origin, pathology, and the virus itself", *Lancet Infectious Diseases*, 18(11): e348-e354, 2018.

<sup>10</sup> Un escenario similar se cree que ocurrió en 2009. Durante la pandemia que se originó en México murieron más jóvenes y menos adultos mayores de 60 años de lo esperado. Esta protección de la población de edad avanzada se habría dado por haber estado expuesta a un virus tipo H1N1 después de 1918, y también gracias a los planes de vacunación anual.

Desde que se empezaron a producir vacunas contra la influenza, siempre se ha tomado en cuenta para su formulación una cepa de virus tipo H1N1. Tiempo después también se ha tenido que incluir un virus subtipo H3N2, y una o dos cepas de influenza tipo B. El subtipo H3N2, que apareció en 1968, fue el causante de la pandemia de Hong Kong. Este subtipo también llegó para quedarse.

car por qué los jóvenes no tenían inmunidad en 1918 cuando apareció el H1N1 pandémico. Sin embargo, otros científicos han propuesto una explicación alternativa, contraria a lo que se ha creído por décadas: que la “gripe rusa” fue de hecho producida por un virus de una familia completamente distinta y por ello esas personas no crearon inmunidad contra el virus de 1918.<sup>11</sup>

Para ser exactos, un miembro de la familia *Coronaviridae*.

Como hemos visto hasta el momento, el virus de la influenza de 1918-1919 fue la madre de todas las pandemias por 100 años. Con todo, un nuevo capítulo en esta historia se inició a finales de 2019.

<sup>11</sup> L. Vjigen *et al.*, “Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event”, *Journal of Virology*, 79(3): 1595-1604, 2005.

SEGUNDA PARTE  
2019-202?



## VIII. *Coronaviridae*

Los primeros enfermos de aquel brote de “neumonía atípica” fueron detectados en noviembre y diciembre de 2002 en China. Era común entre los primeros contagiados que vivieran cerca de mercados donde se vendían animales salvajes. Muchos también trabajaban en restaurantes donde se servía comida con carne de animales exóticos.<sup>1</sup> Ante esta situación, la Organización Mundial de la Salud rápidamente organizó una red de laboratorios para identificar al patógeno culpable de aquel brote, y se determinó que era provocado por un coronavirus nunca antes observado. Desafortunadamente, unos meses después, el virus llegó a una de las ciudades más cosmopolitas del mundo, Hong Kong, y de ahí se esparció con rapidez a todos los continentes habitados. Afortunadamente, para julio de ese mismo año se dejaron de reportar más contagiados. Tuvimos mucha suerte en 2003.

¿Cómo? ¿Cuándo? ¿Dónde? Aquel brote que inició a finales de 2002 y que terminó en julio de 2003 fue la primera de dos “advertencias” que tuvimos antes de la pandemia de covid-19 sobre el peligro que representan los coronavirus. En efecto, el siglo XXI inició con dos brotes preocupantes ocasionados por virus pertenecientes a la familia *Coronaviridae*. Ambos virus

<sup>1</sup> R. H. Xu *et al.*, “Epidemiologic clues to SARS origin in China”, *Emerging Infectious Diseases*, 10(6): 1030-1037, 2004.

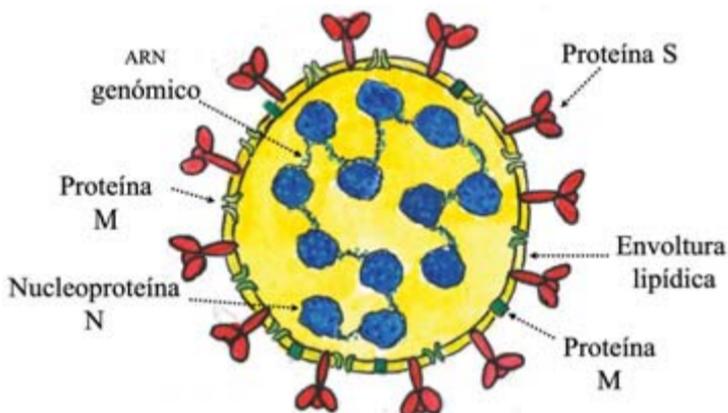


FIGURA VIII.1. Esquema de los componentes de una partícula viral de coronavirus. Al interior, el genoma de ARN está empaquetado por la nucleoproteína. La proteína S se encuentra anclada a la envoltura lipídica, formando las “espigas” que sobresalen de su superficie y que caracterizan a estas partículas virales.

llegaron a causar enfermedades severas y se propagaron a nivel mundial.

Sin embargo, estos brotes no fueron nuestro primer contacto con esta familia de virus. De hecho, son viejos conocidos nuestros. La científica June Almeida fue la primera en observarlos en su laboratorio de Londres utilizando una técnica llamada microscopía electrónica en 1967. Al siguiente año, ella y sus colegas propusieron llamarles oficialmente “coronavirus” por tener una apariencia que les recordaba a la corona solar.<sup>2</sup>

Al igual que el virus de la influenza, los coronavirus también forman partículas más o menos redondas de entre 80 y 120 nanómetros que presentan en su superficie unas salientes (figura VIII.1). Estas salientes localizadas en la superficie viral están formadas por la proteína S, la cual les ayuda a las partículas vi-

<sup>2</sup> S.a., “Virology: Coronaviruses”, *Nature*, 220(5168): 650, 1968.

rales a unirse a su célula huésped.<sup>3</sup> La proteína S está anclada a la envoltura de lípidos de la partícula viral, pero no es la única. Ahí también están ancladas otras proteínas virales llamadas E y M que se encargan de mantener la estructura de la partícula viral.

Dentro de la partícula viral se encuentra el genoma viral, también compuesto de ARN como el de la influenza, protegido por una proteína llamada *nucleoproteína* (N). El genoma de los coronavirus es el más grande que se ha observado en virus de genoma de ARN, y codifica para más de 20 proteínas.<sup>4</sup>

La primera advertencia que tuvo la humanidad, aquel brote de 2002-2003 con el que iniciamos este capítulo, fue provocado por un coronavirus que producía la enfermedad llamada “SARS” por sus siglas en inglés (correspondientes a *severe acute respiratory syndrome*: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), que serían traducidas al español como “síndrome respiratorio agudo grave”.<sup>5</sup> Fue por esta razón que al coronavirus causante de esta enfermedad se le llamó SARS-COV.

Los primeros grupos de personas infectadas aparecieron en distintos pueblos situados en el delta del río de las Perlas; la ciudad de Hong Kong se encuentra en una de sus orillas. Como antes del brote ya se sabía que los coronavirus podían infectar humanos, y que los primeros infectados trabajaban de una u otra forma con animales exóticos, los científicos investigaron rápidamente si el virus provenía de alguno de estos animales. Así fue como comenzó inmediatamente la búsqueda del origen

<sup>3</sup> La proteína S de los coronavirus es llamada así por la palabra en inglés *spike*, la cual significa “espiga” en español.

<sup>4</sup> A diferencia de la influenza, su genoma no está segmentado: está formado por una sola gran molécula de ARN de unos 30 000 nucleótidos.

<sup>5</sup> La OMS emitió una serie de recomendaciones para nombrar nuevas enfermedades infecciosas con el fin de minimizar efectos negativos innecesarios en naciones, economías y la población en general. La idea es que en lugar de utilizar nombres como “gripe española”, se utilicen nombres científicos basados en los síntomas de la enfermedad y el nombre del patógeno que la produce. Es debido a estos lineamientos que se decidió llamar “coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave” al culpable del brote de SARS de 2002-2003, o que la pandemia de influenza de 2009 no fuera llamada la “gripe mexicana”.

del SARS-CoV, y en octubre de 2003 se publicaron los primeros hallazgos.

Encontraron el virus en civetas de un mercado de la ciudad de Shenzhen.<sup>6</sup>

Empero, este hallazgo no fue el final, sino el inicio de una búsqueda de más de 10 años para dar con el origen del virus. Por ejemplo, los científicos siguieron la pista y les hicieron pruebas tanto a civetas salvajes como a civetas provenientes de distintas granjas.

¡Pero en ninguna se encontró el virus!

Esto indicaba que las civetas no eran el reservorio natural del virus, sólo eran un intermediario que se había llegado a infectar y que lo propagó entre la población humana, así que la búsqueda del origen del virus continuó. Virus parecidos al SARS-CoV se detectaron en 2005 en murciélagos; sin embargo, su genoma no era lo suficientemente parecido como para poder decir que alguno de ellos fuera su origen. Fue finalmente en 2017 cuando varios científicos hicieron el descubrimiento final. En una cueva a 60 kilómetros de la ciudad de Kunming, y a 1 200 kilómetros de Hong Kong, encontraron murciélagos que tenían un virus cuyo genoma era prácticamente idéntico al del SARS-CoV. Muy probablemente fue ahí donde se originó el virus.<sup>7</sup>

Este brote de SARS tuvo una tasa de mortalidad mayor a 9%, dejó más de 8 000 infectados y 774 muertos a nivel mundial. Otra característica suya fue que estuvo marcado por la presencia de “super propagadores”, personas infectadas que contagiaron a una gran cantidad de personas. Por ejemplo, uno de los casos más sonados fue el de Liu Jianlun, un profesor de

<sup>6</sup> Las civetas son unos mamíferos con una apariencia relativamente similar a los gatos. Excluyendo su cola, miden de 43 a 71 cm y pesan de 1.4 a 4.5 kg. Se encuentran principalmente en los bosques tropicales de Asia y África. Y. Guan, “Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China”, *Science*, 302(5643): 276-278, 2003.

<sup>7</sup> B. Hu *et al.*, “Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insight into the origin of SARS coronavirus”, *PLOS Pathogens*, 13(11): e1006698, 2017.

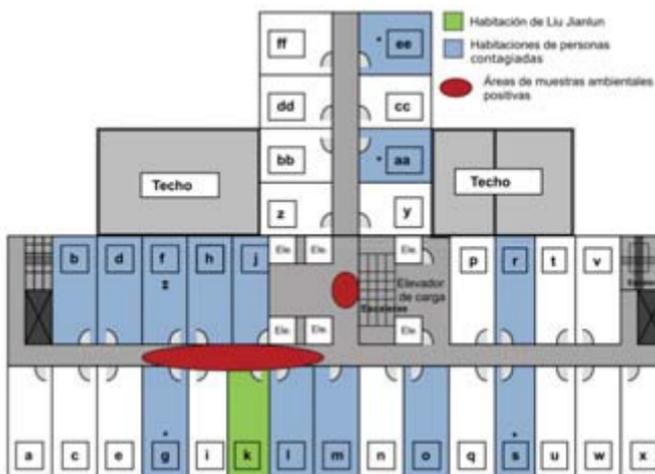


FIGURA VIII.2. Diagrama del noveno piso del hotel Metropole en Hong Kong. En verde se puede observar la habitación donde se hospedó Liu Jianlun; en azul las habitaciones de otros huéspedes contagiados, y en rojo las áreas donde se obtuvieron muestras positivas del virus responsable de aquella “neumonía atípica”. Diagrama cortesía del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos (imagen de dominio público).

medicina que contrajo el virus tras tratar a enfermos de SARS en un hospital de la ciudad de Guangzhou. A pesar de presentar síntomas, Jianlun viajó a Hong Kong a una boda, se hospedó la noche del 21 de febrero de 2003 en el hotel Metropole (figura VIII.2) y terminó contagiando a otros 16 huéspedes que ayudaron a propagar el virus a distintos países como Vietnam, Taiwán, Singapur y Canadá.

¿Por qué tuvimos suerte en 2003 y no se llegó a dar una pandemia?

La infección provocada por el SARS-cov tenía una característica poco usual.<sup>8</sup> La llamada “carga viral”, la cantidad de par-

<sup>8</sup> V. C. C. Chan *et al.*, “Clinical management and infection control of SARS: lessons learned”, *Antiviral Research*, 100(2): 407-419, 2013.

tículas virales producidas durante la infección, era baja durante los primeros cinco días de infección en las *vías respiratorias altas* como nariz, boca y garganta. Tan sólo empezaba a aumentar poco a poco después de la aparición de síntomas severos hasta alcanzar su pico en la segunda semana de infección. Esta característica provocaba que, al inicio de la infección, aquellas personas enfermas no expulsaran muchas partículas virales al toser o estornudar, y por lo tanto no contagiaban a otras personas. Gracias a ello había tiempo para detectar a las personas enfermas y ponerlas en aislamiento.

La segunda advertencia de los coronavirus llegó 10 años después.

La primera infección fue reportada en Arabia Saudita el 13 de junio de 2012. Un hombre de 60 años se internó en un hospital de la ciudad de Yeda porque presentaba neumonía y después desarrolló fallo renal. Desafortunadamente murió el 24 de junio. Otro brote ocasionado por este mismo virus inició en mayo de 2015 cuando un hombre regresó a Corea del Sur después de una visita al Medio Oriente. Este brote duró, afortunadamente, sólo tres meses, pero tuvo tiempo para contagiar a 186 personas y dejar 38 muertos. Con una tasa de mortalidad de 36%, el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS por sus siglas en inglés, correspondientes a *Middle East respiratory syndrome*) es una enfermedad producida por el coronavirus llamado MERS-COV.<sup>9</sup>

Al inicio se pensó que el reservorio natural del MERS-COV podrían ser los murciélagos, como fue en el caso del SARS-COV. No obstante, los brotes de MERS-COV se han relacionado con el contacto con camellos dromedarios infectados. De hecho, se ha encontrado el MERS-COV en camellos de diversas partes del mundo como Omán, Qatar, Islas Canarias, Arabia Saudita, etc. Además, las muestras de camellos más antiguas con rastros del virus datan de hace más de 40 años. Estas evidencias apuntan a

<sup>9</sup> R. Hilgenfeld y M. Peiris, "From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses", *Antiviral Research*, 100(1): 286-295, 2013.

que el virus “saltó” hace ya muchos años a los camellos desde los murciélagos, pero que el reservorio natural del MERS-COV son de hecho los camellos.<sup>10</sup>

### ¿POR QUÉ TERMINARON NADA MÁS EN ADVERTENCIA LOS BROTES DE MERS?

La transmisión del MERS-COV entre personas es posible, pero no es fácil.<sup>11</sup> Se ha observado que la infección de MERS-COV tampoco ocurre seriamente en las vías respiratorias altas; el virus prefiere quedarse en los pulmones, lo cual explicaría la poca transmisión entre humanos. Se necesita estar realmente en contacto cercano con una persona infectada para ser contagiado de MERS. De hecho, una buena parte de los contagios reportados se han observado entre familiares que viven en la misma casa. También se han reportado contagios en hospitales, pero solamente cuando los enfermos ya tienen síntomas graves (los cuales sí pueden transmitir fácilmente el virus) y son atendidos por personal del hospital que no está debidamente preparado.

Aunque se podría decir que los brotes de MERS-COV fueron nuestra segunda advertencia sobre el riesgo que representan los coronavirus, la realidad es que los brotes de MERS no se han detenido. Siguen ocurriendo porque existen muchas poblaciones alrededor del mundo que tienen contacto con camellos de manera cotidiana. Hasta enero de 2023 se han dado 2 613 casos de MERS en 27 distintos países como Arabia Saudita, Corea del Sur, Jordania, Canadá, etc. Han muerto en total 945 personas.

El más reciente caso de MERS al momento de escribirse este libro ocurrió a principios de 2023 en Omán. El paciente, un

<sup>10</sup> E. de Wit *et al.*, “SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses”, *Nature Reviews Microbiology*, 14(8): 523-534, 2016.

<sup>11</sup> A. Zumla *et al.*, “Middle East respiratory syndrome”, *Lancet* (9997): 995-1007, 2015.

hombre de 60 años, platicó que no había tenido contacto directo con camellos. Sin embargo, sí comentó que se habían llevado a cabo carreras de camellos cerca de su casa días antes de que se empezara a sentir enfermo. Fue hospitalizado el 2 de enero, y afortunadamente su condición mejoró y dos semanas después salió del hospital.

En el tercer brote de coronavirus del siglo XXI no tuvimos tanta suerte.

## IX. Cien años después

El 31 de diciembre de 2019 se notificó por primera vez a la Organización Mundial de la Salud de un brote de neumonía de origen desconocido, pero esta vez en la ciudad de Wuhan, en China. Hasta ese día se reportaban 27 casos confirmados.

Se pensó inicialmente que se podía tratar de una nueva cepa de influenza, o tal vez de SARS-COV o MERS-COV, pero después de hacer un análisis de muestras de distintos pacientes estos primeros virus sospechosos fueron descartados. El 9 de enero de 2020 científicos chinos descubrieron que este brote era ocasionado por un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*. Hasta ese momento todavía no existían pruebas claras de que el virus se pudiera transmitir entre humanos. Muy pocos se imaginaban que este brote nos llegaría a afectar a todos en lo más profundo de nuestras vidas.

Esta vez no tuvimos que esperar 87 años para obtener su genoma, como ocurrió con la gripe española. En un inicio llamado 2019-ncov y después oficialmente nombrado SARS-COV-2, su genoma fue determinado en el laboratorio del profesor Zhang Yongzhen de la Universidad de Fudan en cuestión de días, gracias a los avances tecnológicos, y publicado en internet el 10 de enero de 2020.<sup>1</sup> Este hecho representó el banderazo de salida

<sup>1</sup> F. Wu *et al.*, "A new coronavirus associated with human respiratory disease in China", *Nature*, 579(7798): 265-269, 2020.

para que la comunidad científica internacional pudiera empezar a estudiarlo a detalle.

Y también a la enfermedad que ocasionaba, nombrada covid-19.

Al comparar su genoma con el de otros coronavirus, observaron que el más parecido que se conocía hasta ese momento era el de otro que se había hallado en 2013 también en China.<sup>2</sup> Este virus se había encontrado en muestras de murciélago y fue nombrado RaTG13. El genoma de RaTG13 se parece en 96.1% al de SARS-CoV-2, porcentaje más alto que los genomas de SARS-CoV y MERS-CoV, los cuales se parecen en 79% y 50%, respectivamente.<sup>3</sup>

Aunque la diferencia que existe entre el genoma de SARS-CoV-2 y el de RaTG13 es de menos de 4%, este porcentaje representa unas 1 150 mutaciones. Los científicos calculan que el último ancestro común que tuvieron RaTG13 y SARS-CoV-2 existió hace ya varias décadas, y después los ancestros de cada uno evolucionaron por separado acumulando mutaciones.<sup>4</sup>

Al igual que SARS-CoV, RaTG13 y otros coronavirus, el genoma de SARS-CoV-2 también codifica para más de 20 proteínas, no obstante que al analizar más a detalle su genoma, se encontraron varias diferencias importantes entre SARS-CoV y SARS-CoV-2. Sin embargo, las dos localizadas en la proteína S, una proteína con forma de tulipán (figura IX.1), fueron las que

<sup>2</sup> En junio de 2012, tres trabajadores se enfermaron mientras limpiaban heces de murciélago en una mina de cobre abandonada en la provincia de Yunnan. Los tres murieron unos días después. Para determinar la causa de la infección, se mandó a un grupo de científicos a tomar cientos de muestras de distintos animales que habitaban en la mina y alrededor de ella (murciélagos, ratas y musarañas, principalmente). En total se identificaron más de 200 coronavirus distintos. Uno de ellos fue RaTG13, el cual se encontró en heces de murciélago de la especie *Rhinolophus affinis*. X.-Y. Ge *et al.*, “Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft”, *Virologica Sinica*, 31(1): 31-40, 2016.

<sup>3</sup> P. Zhou *et al.*, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin”, *Nature*, 579(7798): 270-273, 2020.

<sup>4</sup> M. F. Boni *et al.*, “Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the covid-19 pandemic”, *Nature Microbiology*, 5(11): 1408-1417, 2020.

llamaron inmediatamente la atención de los virólogos. Parecían ser fundamentales para entender lo que estaba ocurriendo. Y lo que estaría por ocurrir.

La proteína S en los coronavirus tiene la misma función que la hemaglutinina en el virus de la influenza, pues les permite a las partículas virales unirse a la superficie de las células humanas. No obstante, la proteína S no se une al ácido siálico como lo hace la hemaglutinina de la influenza. La proteína S de SARS-COV y SARS-COV-2 se une a una proteína llamada ECA2, la cual se encuentra en la superficie de células de pulmón, vasos sanguíneos y otros tejidos.<sup>5</sup> Para estos virus la proteína ECA2 es la puerta que los deja entrar a la célula para iniciar su infección: su receptor.

La primera gran diferencia entre la proteína S de SARS-COV y SARS-COV-2 se encontró en una región de la proteína S llamada *dominio de unión a receptor* (figura IX.1). Esta región, como su nombre lo indica, es la que se encarga de unirse a ECA2. Cuando los científicos compararon el dominio de unión a receptor de SARS-COV y SARS-COV-2, observaron que se parecían en 74% y, como ya hemos visto antes con la hemaglutinina y la polimerasa de influenza, una sola mutación puede modificar completamente el comportamiento de un virus. Un solo aminoácido puede ser la diferencia entre poder o no poder infectar células humanas, y el SARS-COV-2 tenía mucho más de un cambio.

Hay varios factores que pueden afectar la transmisión de un virus, y uno de ellos es la “fuerza” con la que se une al receptor en las células que está por infectar. Distintos grupos de investi-

<sup>5</sup> La función de la proteína ECA2 (enzima convertidora de angiotensina) en nuestro cuerpo es ayudar a regular la presión arterial. ECA2 convierte la hormona llamada angiotensina a su forma activa, la cual contrae los vasos sanguíneos y por lo tanto aumenta la presión arterial. Probablemente alguno de los lectores haya tomado algún medicamento como captopril, enalapril, ramipril o lisinopril (existen varios, son reconocibles por el sufijo -pril). Estos medicamentos inhiben la función de ECA2, disminuyendo de esta forma la presión arterial. SARS-COV-2 aprovecha que esta proteína está presente en la superficie de algunas de nuestras células para unirse a ellas e invadirlas.

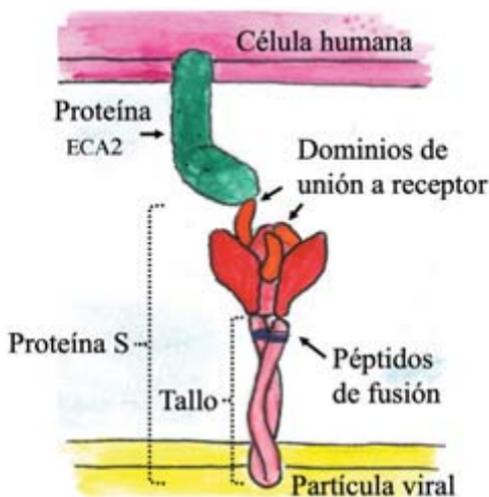


FIGURA IX.1. Diagrama de la proteína S. No una, sino tres copias de la proteína S se unen para ensamblar esta proteína, por esta razón se dice que es un trímero. La proteína S está compuesta de varias secciones. El dominio de unión a receptor es la región de la proteína S que se une a ECA2. La región del tallo es la que contiene el péptido de fusión, el cual es el que se inserta en la membrana celular y ayuda a su fusión con la envoltura del virus. Como la proteína S es un trímero, cada proteína S tiene tres péptidos de fusión, tres dominios de unión a receptor, tres tallos, etc. Uno tal vez se puede imaginar esta proteína como un tulipán con tres pétalos.

gación han medido la fuerza con la que la proteína S de SARS-CoV-2 se une a ECA2 utilizando distintas técnicas, y todos coinciden en lo mismo: se une por lo menos 10 veces más fuertemente que la proteína S de SARS-CoV.<sup>6</sup>

Aunque los científicos no han logrado encontrar el origen exacto del SARS-CoV-2, en la búsqueda se toparon con otro coronavirus en la naturaleza con un dominio de unión a receptor

<sup>6</sup> D. Wrapp *et al.*, "Cryo-EM structure of the 2019-ncov spike in the prefusion conformation", *Science*, 367(6483): 1260-1263, 2020.

prácticamente idéntico al del SARS-COV-2. Como fue hallado en pangolines, se llamó a este coronavirus “Pangolín-cov”.<sup>7</sup> Se descartó casi de inmediato que Pangolín-cov fuera el virus del cual se originó directamente SARS-COV-2 porque el resto de su genoma se parece tan sólo en un 90%, significativamente menos que al genoma de RATG13.<sup>8</sup> Sin embargo, sí ha llegado a sugerirse que el SARS-COV-2 pudo haberse originado del intercambio genético de un virus similar a Pangolín-cov que donó su dominio de unión a receptor con otro coronavirus similar a RATG13 que donó el resto de los genes.

Aunque el Pangolín-cov no haya sido el ancestro directo del SARS-COV-2, el hecho de que específicamente su dominio de unión a receptor sea casi idéntico al de SARS-COV-2 tiene varias implicaciones importantes. Una conclusión de este hallazgo es que la selección natural puede generar coronavirus listos para infectar células humanas en otros animales como el pangolín. Esto podría ocurrir porque la proteína ECA2 de muchos animales vertebrados es muy parecida a la humana, así que un coronavirus que se adapte a cualquiera de estas especies con una proteína ECA2 parecida a la nuestra, “sin querer queriendo”, también se estaría adaptando a unirse e invadir células humanas. Por ejemplo, ya se ha observado experimentalmente que el SARS-COV-2 también puede entrar en células que producen la proteína ECA2 de chimpancé, conejo, cerdo, vaca, cabra, gato, etc.<sup>9</sup> ¡Inclusive la de panda!<sup>10</sup>

<sup>7</sup> En 2019, 25 pangolines provenientes de Malasia (*Manis javanica*), traficados ilegalmente, fueron confiscados y llevados a un centro de rescate para animales salvajes en la provincia de Guangdong. Lamentablemente, 17 ejemplares mostraron progresivamente síntomas de tener una enfermedad respiratoria y, en el siguiente mes y medio, 14 de ellos murieron. Fue de estos pangolines de donde se tomaron muestras a partir de las cuales se extrajo el ARN y se secuenció el genoma de “Pangolín-cov”.

<sup>8</sup> K. Xiao *et al.*, “Isolation of SARS-COV-2-related coronavirus from Malayan pangolins”, *Nature*, 583(7815): 286-289, 2020.

<sup>9</sup> Y. Liu *et al.*, “Functional and genetic analysis of viral receptor ACE2 orthologs reveals a broad potential host range of SARS-COV-2”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 118(12): e2025373118, 2021.

<sup>10</sup> En otras palabras, cabe la posibilidad de que estas especies pudieran haber

Si la primera diferencia entre la proteína S de SARS-COV y SARS-COV-2 parecía ser importante para entender la inminente pandemia, la segunda diferencia parecía serlo todavía más.

Ésta fue la que prendió las alarmas entre todos los virólogos.

La proteína S de los coronavirus no sólo se encarga de unirse a la superficie celular, también ayuda a que se fusione la envoltura de lípidos de la partícula viral con la membrana celular. Así puede el virus liberar su genoma dentro de la célula y continuar produciendo más partículas virales. No obstante, para que la proteína S pueda fusionar las membranas, tiene antes que activarse una de sus regiones llamada “péptido de fusión”. El péptido de fusión es como el arpón que lanzan desde un barco pirata: se inserta en la membrana celular y después junta ambas membranas hasta que se fusionan como si fueran dos gotas de aceite.

Ahora bien, para que el péptido de fusión se active, éste tiene que cortarse en sus extremos a fin de que pueda liberarse. Para indicar dónde tiene que cortarse exactamente, la proteína S tiene unas secuencias de aminoácidos que funcionan como etiquetas, una por cada sitio de corte. ¿Quién corta la proteína S para activarla? En este paso los coronavirus también se aprovechan de las proteínas de la célula huésped.<sup>11</sup> La proteína S de SARS-COV tiene por ejemplo las etiquetas para dos proteínas de la célula llamadas TMPRSS2 y catepsina L; éstas son las que liberan su péptido de fusión.

Y ahora viene el detalle.

Estas dos proteínas no son producidas por todos los tipos de células de nuestro cuerpo. Sólo aquellas donde están las dos presentes pueden ser infectadas por SARS-COV; las demás no se llegan a infectar porque ahí no se logra liberar su péptido de fusión. Ésta es una de las razones que se han propuesto para ex-

sido, o en teoría podrían ser en un futuro, un intermediario de un coronavirus con potencial pandémico en humanos.

<sup>11</sup> J. Shang *et al.*, “Cell entry mechanisms of SARS-COV-2”, *PNAS*, 117(21): 11727-11734, 2020.

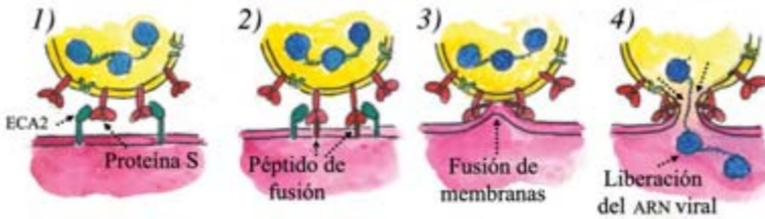


FIGURA IX.2. Pasos necesarios para la fusión de la envoltura lipídica con la membrana celular. 1) Primero la proteína S se une con ECA2. 2) A continuación el péptido de fusión se libera y se inserta en la membrana celular. Es crucial que, para que el péptido de fusión se libere, sea cortado previamente por las proteínas TMPRSS2, catepsina L o furina. 3) La inserción del péptido de fusión promueve la fusión de la membrana celular y la envoltura viral. 4) Finalmente, el contenido de la partícula viral, incluido el ARN genómico, es liberado dentro de la célula para continuar con el ciclo de infección.

plicar por qué el SARS-COV nunca llegó a ser tan transmisible: porque no hay muchos tipos de células que produzcan tanto TMPRSS2 como catepsina L.

Ahora, imaginemos el siguiente escenario: ¿qué pasaría si, además de unirse con mayor fuerza al receptor ECA2 humano, la proteína S de SARS-COV-2 también tuviera una etiqueta adicional para una proteína que se encontrara en muchos tipos de células? La respuesta es que no hay que imaginárselo.

Nos tocó a todos verlo. O más bien sobrevivirlo.

La proteína S de SARS-COV-2 tiene también una etiqueta para una proteína así: además de poder ser activada por TMPRSS2 y catepsina L, la proteína S de SARS-COV-2 tiene un sitio de corte para una proteína que se produce en muchos tipos de células humanas llamada *furina*.<sup>12</sup> Es debido a esta etiqueta adicional que la activación del péptido de fusión de la proteína S ya no

<sup>12</sup> B. Coutard *et al.*, "The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-ncov contains a furin-like cleavage site absent in cov of the same clade", *Antiviral Research*, 176: 104742, 2020.

está restringida a unos pocos tipos de células. Para acabarla de rematar, la furina se encuentra en grandes cantidades en muchos tipos de células pulmonares y del tracto respiratorio.

De hecho, no sería la primera vez que se observa que la presencia de un sitio de furina cambia el comportamiento de un virus. Por ejemplo, la hemaglutinina del virus de la influenza también tiene que ser activada de la misma forma, y se ha observado desde la década de los ochenta que si un virus de influenza poco patógeno llega a adquirir un sitio de furina se vuelve altamente patógeno.<sup>13</sup> En dos virus distintos se ha observado el mismo efecto.

### ¿DE DÓNDE SALIÓ EL SARS-CoV-2?

Se ha propuesto que tiene su origen en la naturaleza, que fue transmitido de animales a humanos. Sin embargo, también se ha llegado a sugerir que este virus fue genéticamente diseñado y se escapó de algún laboratorio de Wuhan. Como no se ha confirmado todavía su origen, el debate ha continuado y la confrontación geopolítica definitivamente no ha ayudado a resolverlo. Vale la pena revisar los argumentos detrás de cada una de estas ideas y no desechar ninguna por adelantado.

La mayor parte de los brotes de enfermedades infecciosas se han iniciado a través de un “derrame” de la naturaleza. Por ejemplo, en el caso del SARS-CoV-2 se cree que proviene de murciélagos y que llegó a humanos probablemente mediante un animal “intermediario”, como ocurrió en el caso del SARS-CoV. Se cree que su origen está en los murciélagos porque se sabe que ellos portan coronavirus, algunos de los cuales son tan parecidos como lo es el RaTG13.

<sup>13</sup> F. X. Bosch *et al.*, “Proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinins: primary structure of the connecting peptide between HA1 and HA2 determines proteolytic cleavability and pathogenicity of avian influenza viruses”, *Virology*, 113(2): 725-735, 1981.

Por otro lado, se han llegado a dar escapes de laboratorio, aunque ninguno ha llegado a trascender, afortunadamente. Tal vez el más importante sucedió en 2004, cuando dos científicos fueron infectados por el SARS-COV y llegaron a contagiar a otras siete personas en Beijing antes de que se lograra contener el brote. Al centro de la hipótesis del “escape del laboratorio” se encuentra el Instituto de Virología de Wuhan, el cual se localiza en la misma ciudad donde se reportaron los primeros casos y, además, ya estudiaba los coronavirus antes de que se iniciara la pandemia. Con todo, no es extraño que se estudiara a estos virus en ese instituto porque en China ya habían ocurrido otros brotes de coronavirus anteriormente, y es normal que los laboratorios se especialicen en estudiar los retos que enfrenta la sociedad donde se encuentran.

Se ha dicho que el virus pudo haber sido diseñado o encontrado en la naturaleza, y que después es posible que se haya escapado o incluso liberado a propósito. En este sentido, se ha llegado a ver como una evidencia el sitio de corte de furina, porque no está presente en los coronavirus más cercanos a SARS-COV-2, como RATG13, Pangolín-COV o SARS-COV. Sin embargo, sí se ha observado el sitio de furina en otros coronavirus, como aquellos que nos producen resfriados en temporada invernal. Por otra parte, no es que el virus infecte humanos específicamente, más bien es capaz de infectar muchas especies distintas. Por ejemplo, se han observado en los últimos años brotes del SARS-COV-2 en visones, ciervos, gatos, hámsteres, e incluso llegó a infectar a los tigres y leones del zoológico del Bronx de Nueva York.

A muchas personas se les ha hecho raro que ya hayan pasado varios años desde que apareció el SARS-COV-2 y aún no se haya encontrado el animal del cual proviene. No obstante, tomó más de 10 años encontrar el origen del SARS-COV, simplemente porque hay miles de cuevas con murciélagos. Y aunque se han hecho pruebas a miles de animales, éstos representan únicamente una pequeñísima fracción de todos los animales exis-

tentes. Además, para confirmar el origen del SARS-COV-2 se tendría que encontrar al animal portador en el relativamente corto lapso de tiempo antes de que se recupere o muera por la infección. Otro gran reto es que el genoma de ARN de estos virus se degrada fácilmente, lo cual hace que sea complicado determinar su presencia en muestras biológicas.

La mayoría de los casos tempranos confirmados de SARS-cov-2 tuvieron algún vínculo con el mercado de Huanan, en Wuhan. Cuando cerraron el mercado en enero de 2020, se tomaron más de mil *muestras ambientales* de todo el lugar y en 73 de ellas se encontraron rastros del SARS-COV-2. La mayoría de las muestras positivas fueron tomadas en el ala suroeste del mercado, el área donde se vendían animales salvajes vivos. Además de rastros del virus, se encontró en estas mismas muestras ADN de distintos animales como los mapaches japoneses y las civetas, los cuales se sabe que se pueden llegar a infectar del SARS-cov-2. Por eso se cree que alguna de estas especies pudo haber sido el intermediario en esta ocasión. Hasta el momento, ésta es la mejor pista que se tiene del origen del SARS-COV-2.<sup>14</sup>

Tal vez nunca se sepa exactamente de dónde proviene este virus; sin embargo, los científicos han avanzado en la búsqueda de su origen y recientemente ya han llegado a encontrar coronavirus en la naturaleza aún más parecidos a SARS-COV-2 que a RATG13.<sup>15</sup> Parece que la región que comprende la provincia de Yunnan y el norte de Laos es importante en esta historia.

<sup>14</sup> A. Crits-Christoph *et al.*, “Genetic evidence of susceptible wildlife in SARS-cov-2 positive samples at the Huanan wholesale seafood market, Wuhan: Analysis and interpretation of data released by the Chinese Center for Disease Control”, *Zenodo*, 20 de marzo de 2023, DOI: 10.5281/zenodo.7754298; W. J. Liu *et al.*, “Surveillance of SARS-COV-2 at the Huanan seafood market”, *Nature*, 2023, DOI: 10.1038/s41586-023-06043-2.

<sup>15</sup> Científicos del Instituto Pasteur liderados por Marc Eloit recientemente reportaron la existencia en la naturaleza de coronavirus aún más parecidos a SARS-cov-2 que RATG13. Durante una expedición en el norte de Laos (península de Indochina) tomaron muestras de cientos de murciélagos del género *Rhinolophus*. Ahí encontraron a los nombrados BANAL-52, BANAL-103 y BANAL-236. El genoma de BANAL-52 tiene un parecido de 96.8% con el de SARS-cov-2. Se parecen tanto estos virus que anticuerpos generados contra SARS-COV-2 también los reconocen. Tal vez

Dejando atrás el debate sobre su origen y haciendo un resumen, la proteína S de SARS-COV-2 se une más fuertemente al receptor ECA2 humano que la de SARS-COV, y además tiene un sitio de furina que le permite infectar más tipos de células. Probablemente éstas no sean las únicas características críticas del genoma del SARS-COV-2 en cuanto a la infección de humanos se refiere, en el futuro la comunidad científica podría descubrir otras. No obstante, la suma de todos estos detalles se traduce en que, a diferencia de SARS-COV, SARS-COV-2 se puede transmitir fácilmente de humano a humano.<sup>16</sup>

Y lo demás es historia.

El 29 de diciembre de 2019, seis integrantes de una familia tomaron un avión de la ciudad de Shenzhen para ir de visita a Wuhan. Durante su viaje ninguno acudió a algún mercado de la ciudad; sin embargo, dos de ellos sí visitaron a un familiar enfermo en el hospital. El grupo regresó a Shenzhen el 4 de enero y, días después, todos ellos menos un niño de 10 años empezaron a presentar diversos síntomas como fiebre, diarrea y otras molestias en el tracto respiratorio, así que acudieron al hospital de la Universidad de Hong Kong-Shenzhen. Fue ahí donde se les hicieron distintas pruebas y dieron positivo a SARS-COV-2. Crucialmente, entre el 11 y el 15 de enero, otros cinco integrantes de la misma familia que no habían viajado a Wuhan también se presentaron con síntomas al hospital. Ellos también dieron positivo a SARS-COV-2.

Ésta fue la primera evidencia científica de que el SARS-COV-2 se transmitía con mucha facilidad.

sus descubridores no se sorprendieron tanto al observar que BANAL-236 también puede infectar células humanas sin problema. S. Temmam *et al.*, “Bat coronaviruses related to SARS-COV-2 and infectious for human cells”, *Nature*, 604(7905): 330-336, 2022.

No sé ustedes, pero sinceramente a mí no me hubiera gustado ser parte de la expedición que encontró estos virus...

<sup>16</sup> M. Cevik *et al.*, “SARS-COV-2, SARS-COV, and MERS-COV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis”, *The Lancet Microbe*, 2(1): e13-e22, 2021.

El caso de esta familia de Shenzhen fue publicado inmediatamente y creó olas entre la comunidad científica.<sup>17</sup> Esta característica le dio una dimensión completamente distinta al tercer brote de coronavirus del siglo XXI.

Se prendieron las alarmas a nivel mundial.

<sup>17</sup> J. F. W. Chan *et al.*, “A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster”, *Lancet*, 395(10223): 514-523, 2020.

## X. El Reporte 9 del Colegio Imperial

El año 2020 fue un año extraño, como pocos otros en la historia de la humanidad.

Eran tiempos de fiesta en China.

Todos se estaban preparando para celebrar el Año Nuevo chino el 25 de enero. Las familias ya se estaban empezando a reunir para la fiesta más grande del año. No obstante, a las 2 de la mañana del 23 de enero de 2020, dos días antes de la gran fiesta y tres días después de que fuera confirmada la transmisión del SARS-COV-2 entre humanos, la población de la ciudad de Wuhan fue notificada por mensaje a su teléfono de que a las 10 de la mañana del mismo día entrarían en aislamiento estricto (figura x.1). En total, unos 11 millones de personas fueron confinadas con ocho horas de aviso en un intento por contener el virus.

Nadie salía o entraba a Wuhan.

Sin embargo, todos sabríamos muy pronto que ya era demasiado tarde. Para el 11 de marzo, el virus ya se encontraba en 114 países, 4291 personas habían perdido la vida por su causa y el brote era declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud. El virus se seguía multiplicando rápidamente. Era hora de que los gobiernos de todos los países y territorios del planeta tomaran sus propias decisiones. Decisiones críticas que no podían esperar, y lo que se necesitaba



FIGURA X.1. Mensaje que recibieron los habitantes de Wuhan en sus teléfonos: “A partir del 23 de enero de 2020 a las 10 a.m., los autobuses, metros, transbordadores y autobuses de enlace en toda la ciudad dejarán de operar; a menos que tengan razones especiales, ciudadanos, por favor, no abandonen Wuhan; el acceso para salir de Wuhan en los aeropuertos y estaciones de tren se cerrará temporalmente. La fecha exacta de recuperación de los servicios está por anunciarse. ¡Rogamos a los ciudadanos y turistas que comprendan y colaboren!” (Centro de Control de Covid de Wuhan). Traducido por Lefan Yu.

especialmente era información que ayudara a tomarlas. Decisiones que no se podían tomar a la ligera porque afectarían la vida diaria de miles de millones de personas. Decisiones que no se habían tenido que tomar en 100 años.

Fue en ese momento que el Reporte 9 del Colegio Imperial de Londres fue publicado.

En dicho reporte, un grupo de alrededor de 50 científicos especializados en pandemias, liderado por el físico y epidemiólogo Neil Ferguson, predecían cómo se iba a propagar el virus por el planeta. También estudiaron el efecto que podrían tener diferentes estrategias para reducir su transmisión a fin de salvar tantas vidas como fuera posible en los siguientes meses.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. M. Ferguson et al., *Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce Covid-19 Mortality and Healthcare Demand*, Imperial College London, 2020. Disponible en <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>.



FIGURA X.2. Desfile de los préstamos de la libertad en Filadelfia, 1918. El cortejo baja por la calle Broad. Imagen de dominio público, cortesía del Comando de Historia y Patrimonio Naval de los Estados Unidos.

El Reporte 9 fue publicado el 16 de marzo de 2020; con todo, las predicciones se hicieron utilizando el conocimiento adquirido después de analizar durante años a detalle los aciertos y desaciertos que cometimos la última vez que nos enfrentamos a una amenaza de tales magnitudes.<sup>2</sup> En efecto, aquella que ocurrió hace 100 años.

La siguiente es la historia de dos ciudades.

El 28 de septiembre de 1918 se celebró un desfile de “préstamos por la libertad” en la ciudad de Filadelfia, Estados Unidos, para ayudar a financiar los esfuerzos de los aliados durante la primera Guerra Mundial (figura x.2). Se calcula que acudieron al desfile más de 200 000 personas.<sup>3</sup> Las autoridades locales

<sup>2</sup> M. C. J. Bootsma y N. M. Ferguson, “The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104(18): 7588-7593, 2007.

<sup>3</sup> R. J. Hatchett *et al.*, “Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104(18): 7582-7587, 2007.

permitieron la organización de este desfile a pesar de saber que, por lo menos desde el 17 de septiembre, la gripe había llegado a la ciudad, muy probablemente a través de marineros que habían regresado de Europa. No obstante, las autoridades de Filadelfia no tomaron medidas para controlar la transmisión del virus hasta que los hospitales se empezaron a ver rebasados alrededor del 3 de octubre.

Mientras tanto, a 1 500 kilómetros de distancia, en la ciudad de San Luis, Misuri, los primeros casos de gripe se reportaron el 5 de octubre y tan sólo dos días después se tomaron medidas para evitar la propagación de la gripe por la ciudad. Se cerraron todas las escuelas, parques, librerías e iglesias. Además, se limitó el número de pasajeros en los tranvías y se implementaron turnos de trabajo escalonados en las fábricas para reducir el contacto entre personas. El resultado de las decisiones tomadas en Filadelfia y San Luis se puede observar en la siguiente gráfica:

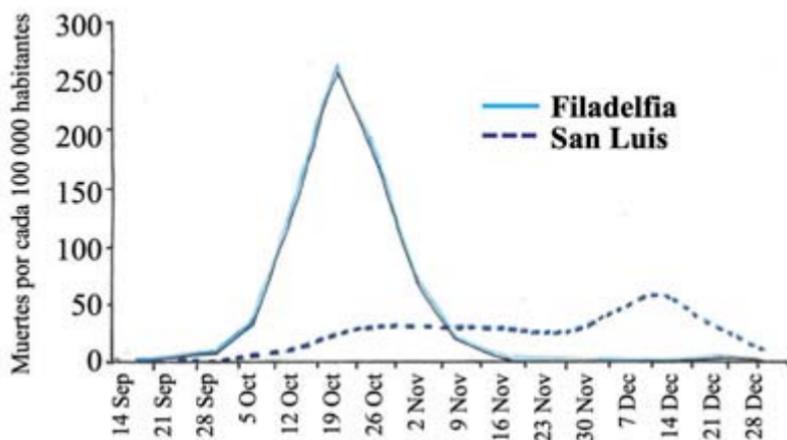


FIGURA X.3. Exceso de mortalidad por cada 100 000 habitantes en Filadelfia y San Luis entre el 8 de septiembre y el 28 de diciembre de 1918. Con información recabada en R. J. Hatchett et al., 2007.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> *Id.*

La diferencia en el tiempo de respuesta de las autoridades de las dos ciudades, medida desde el momento en que se reportaron los primeros casos, fue de 14 días. Por esta razón, cuando las autoridades de Filadelfia reaccionaron el tamaño del brote al cual se enfrentaban ya era mucho mayor que aquel que tenían que enfrentar en San Luis. Al final, Filadelfia alcanzó las 257 muertes por cada 100 000 habitantes en su peor semana, mientras que en San Luis no pasaron de 31. En total se calcula que unas 12 000 personas murieron en Filadelfia lamentablemente. En conclusión, las ciudades que reaccionaron con celeridad pudieron controlar mejor la pandemia y al final padecieron una menor mortalidad.

En marzo de 2020 no había medicamentos o vacunas disponibles todavía. Las predicciones eran dramáticas, pero bien fundamentadas. Las matemáticas no engañan ni dan lugar a falsas esperanzas. En el Reporte 9, el equipo del Colegio Imperial calculaba que, si no se tomaban acciones rápidamente, alrededor de 7 000 millones de personas se infectarían y unos 40 millones perderían la vida tan sólo en 2020; el equivalente a las poblaciones de Perú y Paraguay juntas.<sup>5</sup> Además de las muertes, calculaban que los sistemas de salud de todos los países se verían ampliamente rebasados y gravemente dañados. El panorama sería especialmente dramático en países o regiones con menos recursos, como por ejemplo México y América Latina en general.

Para evitar este escenario apocalíptico y controlar la pandemia a fin de darnos tiempo a desarrollar vacunas, predecían que no bastaría simplemente con disminuir el contagio del SARS-cov-2 entre la población:<sup>6</sup> se tenía que tratar de eliminar completamente la transmisión de persona a persona y así el número

<sup>5</sup> Patrick Walker *et al.*, “The global impact of covid-19 and strategies for mitigation and suppression”, Imperial College London, 26 de marzo de 2020.

<sup>6</sup> Para hacer las predicciones del Reporte 9, el grupo del Colegio Imperial dio por sentado que el periodo de incubación del virus era de 5.1 días, que las personas infectadas podían transmitir el virus 12 horas antes de que presentaran síntomas, que 0.9% de los infectados morirían, etcétera.

de contagios. Esta estrategia era la llamada *supresión*. Se tenía que tratar de interrumpir las cadenas de transmisión quedándonos en casa, cerrando escuelas, etc. No había salida fácil a esta amenaza. Además, se necesitaban hacer más y mejores estudios para entender mejor cómo se transmitía el SARS-COV-2.

Entre ellos, el estudio de Vo' fue uno de los más tempranos, y trajo varias sorpresas.

El primer caso de covid-19 reportado en Europa ocurrió el 24 de enero de 2020 en Bordeaux o Burdeos, Francia, y una de las primeras muertes confirmadas ocurrió en Italia el 21 de febrero de 2020 en una pequeña villa llamada Vo', a unos 50 kilómetros al oeste de una de las ciudades más turísticas del planeta, Venecia. Ante esta situación el gobierno italiano respondió poniendo en confinamiento por 14 días a los 3 274 habitantes de Vo'. Incluso se impuso un cordón sanitario bastante estricto a su alrededor. Nadie podía entrar ni salir de la villa.

La oportunidad era perfecta.

Durante esos 14 días, científicos de la Universidad de Padua hicieron pruebas de detección del virus a todos aquellos que quisieran participar en el estudio, sin importar si presentaban o no síntomas. Fue gracias a que la población participó en masa que la villa de Vo' se convirtió en un laboratorio para estudiar la transmisión del SARS-COV-2 con todo detalle.<sup>7</sup>

Para empezar, se observó que alrededor de la mitad de las personas que dieron positivo no tenían síntomas al momento de hacerse la prueba. De éstas, algunas desarrollaron síntomas días después de que les hicieron la prueba, pero poco más de 40% de las personas positivas nunca desarrollaron síntomas. Fueron completamente “asintomáticas”. En otras palabras, por cada persona infectada con síntomas, existía un número similar de personas también infectadas que no sabían que estaban contagiadas. Esta observación se hizo aún más importante con

<sup>7</sup> E. Lavezzo *et al.*, “Suppression of a SARS-COV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'”, *Nature*, 584: 425-429, 2020.

otro hallazgo del mismo estudio: con o sin síntomas, la carga viral en personas contagiadas era prácticamente la misma.

Se podría pensar que tal vez una persona que presenta síntomas puede contagiar a más personas que una asintomática, porque tose, estornuda, etc. Sin embargo, también es cierto que una persona con síntomas muy probablemente se va a quedar en su casa, disminuyendo la probabilidad de enfermar a otras personas. Y al contrario, una persona asintomática muy probablemente no cambiará sus actividades porque no sabe que está infectada. Dependiendo de su estilo de vida, una persona asintomática podría potencialmente contagiar a mucha gente. Así que no era nada claro quién contagiaba más a otras personas, los sintomáticos o los asintomáticos. No obstante, era una realidad que había muchos asintomáticos.

Las pruebas también detectaron una cantidad importante de personas “presintomáticas”. Es decir, personas sin síntomas pero ya infectadas al momento de hacerles la prueba, y que horas o días después presentaron síntomas. El papel de los presintomáticos era, al parecer, también importante en la transmisión del virus, porque, a diferencia de SARS-COV, la carga viral de SARS-COV-2 en personas infectadas ya es alta antes de que presenten síntomas. De hecho, la carga viral llega a su punto máximo alrededor del momento en que aparecen síntomas y se mantiene elevada por varios días. Es así que la transmisión por presintomáticos es otra forma por la cual una persona infectada por SARS-COV-2 puede contagiar a otras antes de estar consciente del riesgo.<sup>8</sup>

En conclusión, observaron que el SARS-COV-2 se transmitía fácil y silenciosamente.

Algo más que encontraron en el estudio de Vo’ fue que ninguno de los 234 niños menores de 10 años resultó positivo, incluso aquellos que tenían familiares enfermos en su casa. Este hallazgo ha sido confirmado por estudios en otras partes del

<sup>8</sup> A. L. Rasmussen y S. V. Popescu, “SARS-COV-2 transmission without symptoms”, *Science*, 371(6535): 1206-1207, 2021.

mundo. Ahora bien, ello no significa que los niños no puedan ser infectados por SARS-COV-2, pero sí sugiere que son menos susceptibles que los adultos.<sup>9</sup> Además de diferencias en la respuesta inmune de niños y adultos, también se han observado diferencias en las células del tracto respiratorio que podrían explicar por qué se enferman menos aquéllos.<sup>10</sup> El tracto respiratorio es importante en la infección de SARS-COV-2 porque ahí se inicia regularmente, y resulta que la cantidad del receptor ACE2 y la proteína TMPRSS2 en estas células aumenta con la edad. Es así que estas proteínas se encuentran en menor cantidad en niños, por lo cual al SARS-COV-2 se le hace más difícil unirse a las células de su tracto respiratorio y activar el péptido de fusión de su proteína S. Como resultado, los niños son menos susceptibles a ser infectados por SARS-COV-2 que los adultos.

A su vez, los pacientes mayores de 60 años son quienes tienen un mayor riesgo de padecer con mayor severidad covid-19 e incluso morir, aunque no por igual. A mayor edad, también es mayor la probabilidad de que cierta persona presente enfermedades adicionales al momento de la infección. En medicina se les llama *comorbilidades*. Son estas enfermedades las que aumentan el riesgo de que cierta persona infectada llegue a morir por covid-19. Las comorbilidades que se encuentran más comúnmente en enfermos graves de covid-19 son la hipertensión y la diabetes. Además, estudios hechos en varios países han observado que, a pesar de que hombres y mujeres se infectan por igual, los hombres tienen prácticamente tres veces mayor probabilidad de padecer de manera más severa la infección de SARS-COV-2 y de llegar a requerir terapia intensiva. Más

<sup>9</sup> X. Lu *et al.*, “SARS-COV-2 in children”, *New England Journal of Medicine*, 382(17): 1663-1665, 2020.

<sup>10</sup> J. B. Steinman *et al.*, “Reduced development of covid-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 117(40): 24620-24626, 2020; J. Chou *et al.*, “Immunology of SARS-COV-2 infection in children”, *Nature Immunology*, 23(2): 177-185, 2022.

aún, por cada 100 mujeres que mueren de covid-19, mueren alrededor de 140 hombres.<sup>11</sup>

No era la primera vez que se había observado algo así con un coronavirus. Al inicio del siglo xx, por cada 100 mujeres que murieron durante la epidemia de SARS-COV murieron 162 hombres. En el caso del MERS-COV, mientras que la mortalidad en mujeres es de 23%, en hombres es de 52%. Se han propuesto varias teorías para tratar de explicar esta diferencia, por ejemplo, distintos estilos de vida (mayor consumo de alcohol, tabaco, etc.). No obstante, son las diferencias que existen entre el sistema inmune de hombres y mujeres las que probablemente ocasionan esta tendencia.<sup>12</sup>

En general, las mujeres pueden desarrollar una respuesta inmune más fuerte que los hombres, lo cual permite que combatan mejor infecciones bacterianas, virales, parasitarias, etc.<sup>13</sup> Pero, a su vez, este sistema inmune fuerte las hace más susceptibles a enfermedades autoinmunes: 80% de éstas ocurren en mujeres.

Buenas noticias llegaron relativamente pronto en 2020. La estrategia de la supresión funcionó en Vo' y también estaba funcionando en el lugar de origen de la pandemia. El 18 de marzo de 2020 se reportó el primer día sin casos positivos a SARS-COV-2 en Wuhan, y finalmente, 76 días después de su inicio, el 8 abril de 2020 se terminó su aislamiento. Eran libres de nuevo. Sin embargo, la pandemia apenas estaba empezando en otras regiones del mundo, produciendo olas de infectados y fallecidos en marzo y abril en Europa y América.

<sup>11</sup> H. Peckham *et al.*, "Male sex identified by global covid-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission", *Nature Communications*, 11(1): 6317, 2020.

<sup>12</sup> S. L. Klein *et al.*, "Sex differences in immune responses", *Nature Reviews Immunology*, 16(10): 626-638, 2016.

<sup>13</sup> Las diferencias inmunológicas entre hombres y mujeres tienen varios orígenes, como las diferencias a nivel de cromosomas (XX vs. XY) o los distintos niveles de hormonas (estradiol, testosterona, etc.). Por ejemplo, se sabe que el cromosoma X contiene muchos genes relacionados con la respuesta inmune y que el estradiol aumenta la producción de anticuerpos.

Una persona que poco tiempo atrás había regresado de Italia fue muy probablemente el primer caso detectado en México. Ocurrió el 27 de febrero y la primera ola en el país tuvo su máximo en el verano de 2020. El 28 de septiembre del mismo año se alcanzó tristemente el primer millón de muertes confirmadas por covid-19 en todo el mundo. Era claro que se necesitaban urgentemente más armas para ganar esta guerra contra el SARS-COV-2, y la primera vendría de tecnología de punta originalmente desarrollada para combatir a un viejo enemigo conocido por todos...

El cáncer.

## XI. A la velocidad de la luz

La investigación científica genera conocimiento, el cual puede derivar en diversas aplicaciones, algunas veces de forma un tanto inesperada. Por ejemplo, la tecnología que utilizamos para hacer palomitas en nuestro horno de microondas fue desarrollada por una investigación cuyo objetivo era fabricar radares, mientras que aquella que nos llevó a la Luna por primera vez fue inicialmente usada para destruir Londres.<sup>1</sup>

Éstos no fueron los primeros ni serán los últimos ejemplos de cómo el conocimiento puede encontrar una aplicación distinta a la que se tenía pensada originalmente. Tal como lo habían estado haciendo por más de 20 años, a inicios de enero de 2020 el grupo de investigación de Özlem Türeci y Uğur Şahin, en Alemania, estaba trabajando en una forma de acabar con el cáncer, el cual por desgracia sigue provocando millones de muertes cada año en todo el mundo. El cáncer en realidad no es una sola enfermedad, sino un grupo de enfermedades que tienen en común el crecimiento anormal de determinadas células; existen más de 100 tipos distintos.

<sup>1</sup> El cohete V-2 fue el primer objeto construido por el hombre en llegar al espacio. Desarrollado durante la segunda Guerra Mundial bajo la supervisión de Wernher von Braun para la Alemania nazi, fue utilizado en un inicio para bombardear Londres, y después Amberes y Lieja. Años después, el mismo Von Braun supervisaría el desarrollo de los cohetes Saturn V que llevaron al hombre a la Luna por primera vez.

Las células cancerígenas no son células normales: principalmente se vuelven cancerígenas debido a la acumulación de mutaciones en varios de sus genes, lo cual, a su vez, provoca la producción desregulada de diversas proteínas encargadas de ajustar el crecimiento celular. Es así que las células cancerígenas se pueden diferenciar de células normales gracias a la presencia de proteínas que no deberían estar siendo producidas, las cuales son una señal más de su crecimiento desregulado.

De ahí nació la idea en la cual Türeci y Şahin habían estado trabajando desde hacía muchos años: descubrir las proteínas que caracterizan a cada uno de los tipos de cáncer, y con esta información producir vacunas que entrenen a nuestro sistema inmune para identificar estas proteínas y atacar las células cancerígenas tan pronto como aparezcan. Se les llama vacunas de ARN mensajero, y éstas serán una de las nuevas formas que en un futuro cercano tendremos para combatir el cáncer.<sup>2</sup>

A inicios de 2020 todavía no había ninguna vacuna de este tipo aprobada, pero ya se encontraban en ensayos clínicos decenas de distintas vacunas de ARN mensajero diseñadas contra el cáncer de piel, próstata, ovario, riñón, etc. Incluso algunos de estos prototipos de vacunas ya habían llegado a la última fase de ensayos clínicos y les faltaba relativamente poco tiempo para empezar a estar disponibles entre la población. Con todo, la primera vacuna de ARN mensajero aprobada no sería ninguna de éstas. La investigación que habían estado desarrollando

<sup>2</sup> Algo en lo que han estado trabajando por años Şahin y colaboradores ha sido en el desarrollo de “vacunas personalizadas”. La idea es la siguiente: supongamos que nosotros o algún familiar tiene un tipo de cáncer raro contra el cual no hay ningún tipo de tratamiento. Se procedería de la siguiente forma: tomar una muestra del tumor del paciente, secuenciar el genoma de estas células malignas y detectar dónde están las mutaciones. Al genoma que contienen estas células cancerígenas lo han llamado “mutanoma”. Finalmente, se analiza el “mutanoma” de estas células cancerígenas para diseñar una vacuna de ARN mensajero contra el tipo de cáncer específico que tiene este determinado paciente, de ahí el nombre de “vacunas personalizadas”. Ü. Şahin *et al.*, “Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer”, *Nature*, 547(7662): 222-226, 2017.

Türeci y Şahin encontró una aplicación urgente e inesperada a inicios de 2020:<sup>3</sup> la primera vacuna aprobada contra el SARS-cov-2 en el mundo fue la BNT162b2.

Al leer, en enero de 2020, el artículo publicado sobre la transmisión del SARS-COV-2 en la familia de Shenzhen, Şahin entendió que estaba por comenzar una pandemia. En ese momento los científicos de la compañía BioNTech, que habían fundado Türeci y Şahin, cancelaron sus vacaciones e iniciaron el proyecto “Lightspeed” en Alemania. La misma tecnología que puede ser utilizada para entrenar a nuestro sistema inmune para que reconozca las proteínas presentes en una célula cancerígena en teoría también podría ser usada para que reconozca partículas virales y células infectadas por SARS-COV-2. Valía la pena intentarlo.

Esta vacuna, diseñada en BioNTech y producida por Pfizer en masa (figura XI.1), fue aprobada en un tiempo récord: 11 meses, de los cuales ocho fueron dedicados a probar su seguridad y eficacia. La vacuna de la compañía Moderna utiliza la misma tecnología y fue aprobada unos pocos días después. Sin embargo, su éxito no se puede explicar únicamente con el trabajo de esos 11 meses; es producto de décadas de investigación, no sólo de Türeci y Şahin, sino también de la labor de muchos otros científicos que aportaron el conocimiento que culminó en el desarrollo de la BNT162b2 en un tiempo récord.

La idea detrás de esta clase de vacunas es sencilla a primera vista: introducir un ARN mensajero a nuestras células para que dirija la producción de la proteína contra la cual se desea que se generen anticuerpos (véase el anexo C). Suena muy fácil en teoría esta idea; después de todo, el ARN mensajero es el intermediario en el cual se codifica la información necesaria para dirigir la producción de proteínas. Pero, en la práctica, fue todo menos sencillo desde un principio. Mandar material genético a

<sup>3</sup> F. P. Polack *et al.*, “Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine”, *New England Journal of Medicine*, 383(27): 2603-2615, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

una célula para que produzca la proteína que deseamos ha sido como mandar al hombre a la Luna. Desde que la idea fue probada por primera vez hace unos 30 años en ratones,<sup>4</sup> se ha requerido de ardua investigación para que las vacunas de ARN mensajero llegaran a su madurez en nuestros días.

¡Pero vaya que llegaron con estilo cuando finalmente lo lograron!

Y en el momento justo. Al inicio del desarrollo de este tipo de vacunas, los científicos notaron que el ARN que sintetizaban en el laboratorio se degradaba rápidamente al contacto con la sangre,<sup>5</sup> así que no tenían tiempo de dirigir la producción de la proteína contra la cual se quería que se generaran anticuerpos. También notaron que la reacción dentro de las células era más drástica de lo que se veía a primera vista. No sólo se degradaba el ARN que inyectaban, también se degradaba el mismo ARN interno de las células, se detenía su maquinaria de producción de proteínas por completo, las células se autodestruían y se montaba una reacción inmune tan potente que podía llegar a ser peligrosa para el paciente. ¿Por qué ocurría esto? Después de hacer muchos experimentos se dieron cuenta de lo que estaba ocurriendo con el ARN que inyectaban: nuestro sistema inmune lo confundía con uno de origen viral.

El reto era claro, la idea detrás de las vacunas de ARN mensajero sólo podía llegar a funcionar si nuestro sistema inmune no confundía la vacuna misma con una amenaza. Así que se tenía que encontrar la forma de “colar” el ARN mensajero de la vacuna hasta el interior de las células sin encender las alarmas de nuestro sistema inmune.

Científicos como Katalin Karikó y Drew Weissman fueron quienes dieron los primeros pasos en la dirección correcta. Ellos observaron que el ARN mensajero producido dentro de

<sup>4</sup> J. A. Wolff *et al.*, “Direct gene transfer into mouse muscle in vivo”, *Science*, 247(4949 Pte. 1): 1465-1468, 1990.

<sup>5</sup> N. B. Tsui *et al.*, “Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma”, *Clinical Chemistry*, 48(10): 1647-1653, 2002.

nuestras células contiene modificaciones químicas, algo así como “etiquetas químicas” que le permiten a nuestro sistema inmune reconocerlo como “nuestro”.<sup>6</sup> En contraste, el ARN viral, o aquel producido químicamente en el laboratorio, no tenía estas modificaciones y por eso era atacado por nuestro sistema inmune.

Katalin y Drew lograron identificar poco a poco las etiquetas químicas que le permiten al ARN mensajero llegar al interior de la célula, y los resultados mejoraron con los años.<sup>7</sup> También llegaron mejoras tecnológicas. Por ejemplo, al mejorar la pureza del ARN mensajero producido en el laboratorio lograron aumentar mil veces la producción en células de la proteína que deseaban.<sup>8</sup>

¡Ya no se activaban las alarmas del sistema inmune!

¿A alguno de los lectores le inyectaron la vacuna contra el covid-19 de la compañía CureVac? Lo más probable es que no. Además de BioNTech y Moderna, una tercera compañía llamada CureVac también estaba trabajando en el desarrollo de una vacuna de ARN mensajero. Sin embargo, en esta compañía decidieron utilizar ARN mensajero sin etiquetas. ¿Cuál fue el resultado? Esta vacuna nunca llegó al mercado.

La vacuna simplemente no funcionó como esperaban: en ensayos clínicos hechos en casi 40 000 personas, tan sólo 48% fueron protegidas de una infección por SARS-CoV-2.<sup>9</sup> Además, se encontraron con muchos problemas en el camino, como que

<sup>6</sup> K. Karikó *et al.*, “Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA”, *Immunity*, 23(2): 165-175, 2005.

<sup>7</sup> Katalin Karikó y Drew Weissman recibieron el Premio Nobel de Medicina en 2023 por “sus descubrimientos sobre modificaciones de bases de nucleósidos que permitieron el desarrollo de vacunas de ARN mensajero eficaces contra el covid-19”.

<sup>8</sup> K. Karikó *et al.*, “Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation, and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA”, *Nucleic Acids Research*, 39(21): e142, 2011.

<sup>9</sup> P. G. Kremsner *et al.*, “Efficacy and safety of the CVnCoV SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate in ten countries in Europe and Latin America (HERALD): A randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 2b/3 trial”, *Lancet Infectious Diseases*, 22(3): 329-340, 2022.

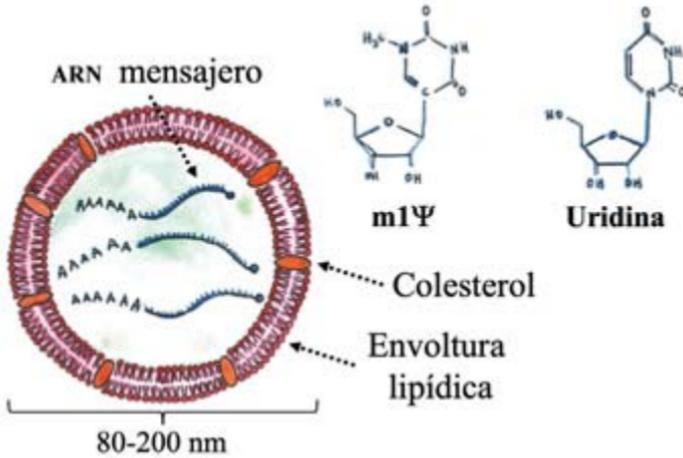


FIGURA XI.1. Diagrama de la vacuna BNT162b2. El ARN mensajero es encapsulado en una partícula compuesta de lípidos, la cual es una esfera de unos cuantos nanómetros de diámetro.<sup>10</sup> Una de las moléculas que normalmente forman al ARN es la uridina (U); no obstante, en las vacunas de ARN mensajero fueron cambiadas por la forma “con etiquetas” llamada 1-metil-pseudouridina (m1Ψ) para evitar el rechazo de nuestro sistema inmune a la vacuna misma.

los participantes del ensayo presentaban fuertes dolores de cabeza, fatiga y escalofríos aun a pequeñas dosis de ARN mensajero. No sólo eso, la cantidad de anticuerpos que producía esta vacuna también era menor que los de la competencia. Muy lejos del 95% de protección que ofrecían las vacunas de BioN-Tech y Moderna.<sup>10</sup>

<sup>10</sup> El ARN mensajero es una molécula grande y además está cargada negativamente. No puede entrar así nada más a las células porque la membrana celular, por lo regular, también está cargada negativamente. Para proteger aún más al ARN mensajero del sistema inmune y aumentar su entrada a las células, se encapsula en una mezcla de colesterol y lípidos que forman unas partículas esféricas de unos 100 nanómetros de diámetro. Para poner esto un poco en contexto, éste es más o menos el tamaño de un virus.

## LAS VACUNAS CON ARN MENSAJERO CON ETIQUETAS HABÍAN GANADO LA CARRERA

Si bien es cierto que fue crucial toda esta investigación para desarrollar las vacunas de ARN mensajero, faltaba otra pieza importantísima para diseñar la vacuna contra el SARS-COV-2: había que elegir el blanco.

Después de estudiar por años infecciones de coronavirus, cuando el SARS-COV-2 apareció la comunidad científica ya sabía que la proteína S era la más *inmunogénica*: en otras palabras, aquella contra la cual nuestro sistema inmune forma más anticuerpos. Así que la proteína S era el mejor blanco sin lugar a dudas. Pero no todo era tan sencillo, había malas y buenas noticias. La mala noticia es que se había observado en repetidas ocasiones que los coronavirus eran capaces de generar fácilmente variantes con mutaciones en el *dominio de unión a receptor* de la proteína S (figura XI.2). Debido a esto, los anticuerpos dejaban de reconocerlo rápidamente.<sup>11</sup> La buena noticia es que se había encontrado su punto débil.

La región del tallo de la proteína S variaba mucho menos, así que los anticuerpos dirigidos contra él lo seguían reconociendo por más tiempo. Además, el tallo de la proteína S tiene un papel importante en la fusión de la membrana viral y celular, así que al dirigir anticuerpos contra esta región también se podría detener este paso del ciclo viral.

Por estas razones, era importante que las vacunas le ayudaran a nuestro sistema inmune a formar anticuerpos no sólo contra el dominio de unión a receptor, sino también contra el tallo de la proteína S. Empero, esto resultó no ser tan sencillo como se esperaba.<sup>12</sup> Desde que aparecieron el SARS-COV y el MERS-COV, el diseño de una vacuna eficaz fue un frente en la batalla

<sup>11</sup> X. C. Tang *et al.*, “Identification of human neutralizing antibodies against MERS-COV and their role in virus adaptive evolution”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 111(19): e2018-e2026, 2014.

<sup>12</sup> L. Wang *et al.*, “Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-COV”, *Nature Communications*, 6: 7712, 2015.

contra los coronavirus que los científicos libraron por años. Sabían que en un futuro podría ser de gran importancia.

Y fue una batalla que se ganó antes de que apareciera el SARS-COV-2.

No fue fácil, se tuvo que estudiar cada átomo de la proteína S. Esta proteína es parte de una clase de proteínas virales llamadas de “fusión”, a la cual también pertenecen otras como la hemaglutinina de influenza o la proteína GP41 del virus que produce el sida, el VIH. Estas proteínas tienen una estructura parecida, la cual utilizan para fusionar la membrana de las partículas virales con la de la membrana celular para liberar el genoma viral dentro de la célula. Una característica de estas proteínas de fusión es que son muy dinámicas. Por ejemplo, la región de unión a receptor de la proteína S puede asumir dos estructuras distintas: la “abierta”, en la cual se puede unir al receptor ECA2, y la “cerrada”, en la cual se encuentra escondida, protegida de los anticuerpos de nuestro sistema inmune (figura XI.2).

La región del tallo también es muy dinámica, y los cambios que se observan entre sus distintas estructuras son aún más drásticos (figura XI.2). Uno se puede imaginar la región del tallo como un resorte comprimido que guarda energía. Cuando el dominio de unión a receptor se une a ECA2 en la superficie celular, se desata un cambio estructural en el tallo que libera la energía que almacenaba, provocando que se inserte el péptido de fusión en la membrana de la célula que está por invadir.

Debido a este proceso es que hay una gran diferencia entre la estructura del tallo antes y después de la fusión de membranas, como se puede ver al inicio y al final de la figura XI.2, donde la estructura final se parece más a un pulpo, muy en contraste con el tulipán que observamos en un inicio. También se había observado que la estructura del tallo antes de la fusión de membranas era inestable, muy probablemente debido a la energía que almacena. Todo esto provocaba que fuera difícil producir la proteína S atrapada en su estructura antes de fusionarse, y por lo tanto una vacuna eficiente.

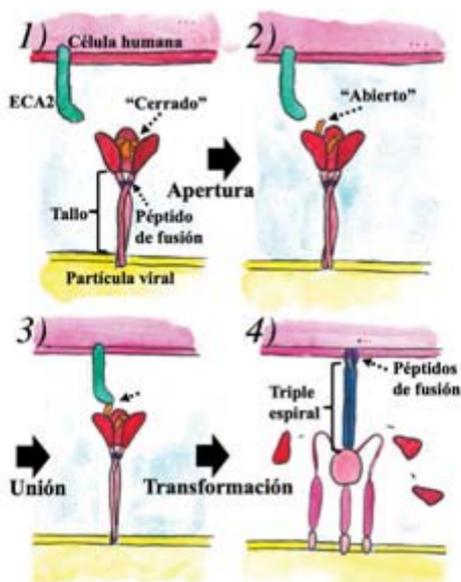


FIGURA XI.2. Las distintas estructuras de la proteína S. 1) Los dominios de unión a receptor de la proteína S (parte de los pétalos del tulipán, en anaranjado) a veces se encuentran en la estructura “cerrada”, en la cual se mantienen escondidos de los anticuerpos, y 2) otras veces en la estructura “abierto”, en la cual sí pueden unirse a la proteína ECA2. 3) Al unirse a la proteína ECA2 (en verde), 4) se desata una reacción en cadena de cambios estructurales que forman una larga “triple espiral” que inserta el péptido de fusión en la membrana celular. Como resultado, la estructura de la proteína S cambia dramáticamente (no, el último no es un pulpo). Estos cambios propician que las dos membranas se acerquen e inicie la fusión de membranas.<sup>13</sup>

Varios trabajos ayudaron a llegar a la solución correcta, y éste fue otro ejemplo de que la ciencia es una actividad acumulativa pues produce conocimiento nuevo aprovechando lo apren-

<sup>13</sup> C. B. Jackson *et al.*, “Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells”, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1): 3-20, 2022.

dido con anterioridad. En septiembre de 2002 no era obvio cómo un estudio de la proteína GP41 del virus del VIH nos iba a ayudar a generar una vacuna contra un coronavirus pandémico en 2020. En septiembre de 2002 los coronavirus ni siquiera eran una preocupación mundial. Y, sin embargo, esto fue lo que ocurrió.

Después de todo, ambas proteínas pertenecen a la misma clase, tienen parecido estructural. Lo que se aprende de una ayuda a entender a la otra. En 2002 Rogier Sanders y sus colegas probaron miles y miles de distintas mutaciones al azar en la región del tallo de la proteína GP41 y observaron que unas pocas tenían el efecto de volver rígido el tallo de la proteína S.<sup>14</sup> ¡Lo atrapaban en la estructura antes de la fusión! ¡Eureka!

El siguiente paso importante se dio en 2017, cuando las mutaciones observadas en la proteína GP41 del VIH fueron aplicadas con éxito a la proteína S de un coronavirus, específicamente a aquella del MERS-COV.<sup>15</sup> Se logró encontrar dos mutaciones en la región equivalente de su proteína S que también la atrapaban en la estructura antes de la fusión. El resorte ya no podía expandirse, así que se mantenía congelado en la forma “comprimida” sin afectar al resto de la proteína.

Gracias a todos estos descubrimientos, cuando llegó el SARS-COV-2 tomó tan sólo unos días elegir las mutaciones correctas para generar la mejor proteína encaminada a activar a nuestro sistema inmune.<sup>16</sup> A esta proteína S modificada se le llamó S-2P, y las vacunas de ARN mensajero de BioNTech, Moderna y

<sup>14</sup> R. W. Sanders *et al.*, “Stabilization of the soluble, cleaved, trimeric form of the envelope glycoprotein complex of human immunodeficiency virus type 1”, *Journal of Virology*, 76: 8875-8889, 2002.

<sup>15</sup> J. Pallesen *et al.*, “Immunogenicity and structures of a rationally designed pre-fusion MERS-COV spike antigen”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 114(35): e7348-e7357, 2017.

<sup>16</sup> La vacuna de Pfizer BNT162b2 se aplica regularmente en el brazo porque se ha observado que así la producción de la proteína blanco es más prolongada que si se aplicara por vía intravenosa. En efecto, las células del sitio donde nos inyectan la vacuna producen la proteína S de SARS-COV-2 durante varios días para dar tiempo a que se formen anticuerpos contra ella.

otras compañías dirigen en nuestras células la producción de esta proteína S exactamente con esta modificación. Así nos han protegido contra el SARS-COV-2.

Otras vacunas que utilizan otras tecnologías fueron aprobadas meses después. La vacuna de Sinovac utiliza partículas virales “inactivadas” para entrenar a nuestro sistema inmune. Éstas se elaboran produciendo partículas virales en el laboratorio, las cuales después son tratadas con compuestos químicos para que ya no puedan infectarnos. No obstante, las proteínas de estas partículas virales “inactivadas” son aprovechadas para entrenar a nuestro sistema inmune con el propósito de que reconozca al SARS-COV-2 (véase el anexo C).

Otras vacunas como la Sputnik V, o aquellas producidas por Janssen, Oxford/AstraZeneca y CanSino, funcionan utilizando *vectores incompetentes* para producir la proteína S en nuestras células. Los vectores incompetentes que utilizan estas vacunas son virus que han sido modificados para que no puedan replicarse en nuestras células. Regularmente se utiliza un adenovirus, al cual se le inserta el código genético necesario para producir la proteína S.<sup>17</sup> Cuando nos inyectan alguna de estas vacunas, estos virus que no pueden replicarse en nuestras células trabajan para nosotros dirigiendo la producción de la proteína S dentro de nuestro cuerpo.

Sin embargo, la evolución de un virus por supuesto no espera a que estemos preparados.

<sup>17</sup> Los adenovirus son una familia de virus que causan el resfriado común; de hecho, muchos de nosotros hemos sido infectados por ellos. Los adenovirus se utilizan en este tipo de vacunas porque se ha observado que son capaces de entrar fácilmente en muchos tipos de células humanas. Además, tienen la ventaja de que han sido estudiados por muchos años y se les conoce a fondo. Un problema en el diseño de estas vacunas es que, como muchos de nosotros ya hemos sido infectados por adenovirus humanos en algún momento, nuestro sistema inmune los reconoce inmediatamente y reacciona contra ellos. Ésta es la razón por la cual la vacuna de Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1) utilizó un adenovirus de chimpancé: sigue siendo muy eficiente para entrar y dirigir la producción de la proteína S en nuestras células, y además nuestro sistema inmune nunca se ha topado con él, así que puede llevar a cabo sin problemas su trabajo.

El virus simplemente muta si se le da la oportunidad de replicarse. Fue así que todavía no había sido aprobada la BNT162b2, ni mucho menos las otras vacunas, cuando ya se estaban empezando a detectar sus primeros grandes retos: mutaciones que cambian el comportamiento del SARS-COV-2.

Así estaba por terminar el primer año de la pandemia de covid-19 y continuaba aquella época en la que nos resistiríamos hasta a salir al supermercado o visitar a nuestros seres queridos por el miedo de contagiarlos. Ni siquiera pudimos despedir a nuestros difuntos como hubiéramos querido.

Para entender cómo llegamos a este punto tal vez es buena idea entender no sólo el origen del covid-19, sino también el de la influenza, la peste, el sarampión, la viruela y la mayor parte de las enfermedades infecciosas más importantes. Regresemos 11 000 años en el tiempo.

Regresemos a la revolución del Neolítico.

## XII. Patógenos del cuarto tipo

Los *Homo sapiens* aparecimos sobre la faz de la tierra hace unos 300 000 años. En la antigüedad, durante la mayor parte de nuestra historia nos adaptamos a la naturaleza y competimos con las demás especies por conseguir comida a través de la caza y la recolección. Después vino la revolución del Neolítico hace unos 11 000 años, en la cual empezamos a entender cómo crecen las plantas e inventamos la agricultura. Grandes cambios llegaron con la invención de la agricultura. Por ejemplo, la comida extra que se produjo nos permitió aumentar el tamaño de nuestra población, se empezó a desarrollar el comercio, la domesticación de animales, el arte, la arquitectura, etc. Empezamos a modificar el medio ambiente que nos rodea y con el tiempo surgieron las primeras ciudades. La cercanía entre las personas, la densidad de población de las ciudades ayudó a la distribución de bienes y servicios, ayudó a hacer más eficiente la interacción entre las personas.

Y fue en ese momento cuando se iniciaron muchas enfermedades infecciosas.

Las enfermedades infecciosas requieren de una población grande y densa para que puedan persistir. Supongamos el escenario de un brote de un patógeno que puede transmitirse entre humanos y que deja a sus víctimas muertas o recuperándose de la enfermedad, pero ya con un sistema inmune entrenado.

La experiencia ha enseñado a los científicos que un brote de una enfermedad de estas características estaría destinado a desaparecer si ocurre en una población pequeña y dispersa, porque en algún momento se acabarían las víctimas que pueden ser infectadas. Esto es lo que habría ocurrido en la época en la que éramos cazadores-recolectores: aparecían brotes continuamente, pero desaparecían al poco tiempo. En cambio, si el brote ocurre en una población grande y densa como en una ciudad, el patógeno podría continuar infectando a gente de los alrededores después de infectar a la gente de la región de origen.<sup>1</sup> Además, el patógeno podría persistir en el tiempo debido al crecimiento de la misma ciudad por el nacimiento de nuevos habitantes y la llegada de personas sin inmunidad provenientes del exterior.

Durante la revolución del Neolítico, una nueva actividad humana contribuyó a la aparición de enfermedades infecciosas: la ganadería. Muchas de las enfermedades humanas infecciosas son originalmente zoonóticas, que es la forma como los científicos llaman a las enfermedades transmitidas de animales a humanos. La domesticación ocasionó que parte de la población estuviera en un contacto mucho más cercano y frecuente con animales que aquel que tuvieron con ellos nuestros ancestros cazadores y recolectores.<sup>2</sup> Estos *brotes zoonóticos* habrían sido el origen del sarampión (vacas), las paperas (cerdos) y muchas otras enfermedades que, como la difteria, la tosferina o la viruela, se transmitieron hace cientos o incluso miles de años y cuyo origen exacto ha sido borrado por el tiempo. A pesar de que no se conoce exactamente en qué momento se transmitie-

<sup>1</sup> N. D. Wolfe *et al.*, “Origins of major human infectious diseases”, *Nature*, 447(7142): 279-283, 2007.

<sup>2</sup> Los rebaños de animales domésticos también pueden contribuir como un conducto de patógenos de animales salvajes a humanos. Éste ha sido por ejemplo el caso de la influenza H5N1 recientemente. A finales de 2022 e inicios de 2023 ocurrió uno de los peores brotes que se han observado de esta cepa. Afortunadamente no ha habido pérdidas humanas, pero sí ha ocasionando la muerte de miles de animales salvajes y millones de domesticados, provocando por ejemplo un aumento del precio del huevo. El brote actual se cree que se inició en patos salvajes en Europa y Asia y se extendió a otras aves.



FIGURA XII.1. Panel del Códice Florentino donde se muestra el brote de viruela entre los aztecas en el siglo XVI. El siguiente texto traducido del náhuatl acompaña la ilustración: "... [la enfermedad] trajo una gran desolación: muchos murieron de ella. Ya no podían caminar, se quedaban en sus casas, ya no se podían mover. No podían cambiarse de posición, de estirarse a los lados o boca abajo, o levantar la cabeza. Y cuando llegaban a moverse, llamaban en voz alta. Las pústulas que cubrían a las personas causaron una gran desolación; muchas personas murieron de ellas, y muchos simplemente murieron de hambre. El hambre reinaba y nadie se podía ocupar de los demás por más tiempo. En algunas personas, las pústulas aparecen sólo muy separadas, y no sufrieron mucho, ni muchos murieron de ello. Pero las caras de muchas personas las echaron a perder, sus caras se hicieron ásperas. Algunos perdieron un ojo o quedaron ciegos". Códice Florentino, libro XII, folio 54. Cortesía de la Biblioteca Medicea Laurenziana, Florencia.

ron estas enfermedades, sí se sabe en qué región geográfica aparecieron la gran mayoría, así como su influencia en la historia de la humanidad.<sup>3</sup>

Por ejemplo, respecto de esto último, facilitando la conquista europea del continente americano.

La cantidad de mayas, aztecas, incas, navajos, etc., que murieron debido a las enfermedades introducidas poco tiempo antes desde Europa fue mucho mayor que la de aquellas defunciones debidas a las balas y las espadas de los exploradores, vueltos reservorios de enfermedades infecciosas... y también vueltos ladrones.<sup>4</sup> Se estima que disminuyó hasta en 95% la población indígena de América debido a estas enfermedades traídas de Europa.<sup>5</sup> Por ejemplo, la viruela también hizo estragos entre los incas: entre otras cosas, mató a su soberano Huayna Cápac en 1527, iniciándose así la caída de su imperio.

Entre cinco y ocho millones de aztecas murieron cuando se introdujo la viruela en 1519, a la cual le siguieron otras dos olas en 1545 y 1576 de otra enfermedad también introducida por los europeos, que llamaron en aquella época *cocoliztli*. Estudios modernos de arqueovirología, como aquellos que llevó a cabo el doctor Hultin, apuntan a que estas dos olas fueron provocadas muy probablemente por *Salmonella enterica*.<sup>6</sup> Científicos del Instituto Max Planck de Alemania y del Instituto Nacional de Antropología e Historia de México lograron identificar, en restos óseos de un cementerio de Oaxaca de aquella época, ADN de esta bacteria. La población de nativos americanos nunca había estado en contacto con estos patógenos, por lo cual no tenían ningún tipo de inmunidad. Fue de esta forma que éstos terminaron volviéndose armas biológicas.

<sup>3</sup> A. W. Crosby, *Ecological Imperialism: The Biological Expansion of Europe 900-1900*, Cambridge University Press, Cambridge [Reino Unido], 1986.

<sup>4</sup> Mi abuelita dice que la verdad no peca, pero incomoda.

<sup>5</sup> H. F. Dobyns, "Disease transfer at contact", *Annual Review of Anthropology*, 22: 273-291, 1993.

<sup>6</sup> A. J. Vågene *et al.*, "*Salmonella enterica* genomes from victims of a major sixteenth-century epidemic in Mexico", *Nature Ecology Evolution*, 2(3): 520-528, 2018.

En cambio, la población europea había adquirido inmunidad a estos patógenos debido a que su población había estado expuesta a ellos por cientos, incluso miles, de años. Aquellos que sobrevivieron fue debido a pequeñas diferencias en los genes que regulan su sistema inmune, las cuales habrían heredado a sus descendientes, como ya se ha observado en el caso de la peste en los siglos XIV y XVI.<sup>7</sup>

La mayoría de los patógenos que producen las enfermedades humanas infecciosas más importantes se originaron en el Viejo Mundo porque, a su vez, la gran mayoría de las distintas especies de ganado, 13 de 14, fueron domesticadas ahí. Entre esas especies se encuentran las cinco más abundantes y con las cuales además tenemos un contacto más cercano: vacas, caballos, cerdos, borregos y cabras. De las 25 enfermedades infecciosas más importantes, 18 se sabe que se originaron en el Viejo Mundo, de cinco (sífilis, tuberculosis, rotavirus, rubéola y tifus) no se sabe con certeza su origen y únicamente la enfermedad de Chagas se ha demostrado que se originó en el Nuevo Mundo.<sup>8</sup>

Por otra parte, tenemos algo en común con la mayor parte de los animales salvajes o domésticos que nos transmiten enfermedades, y es que también son animales mamíferos como nosotros. Su parecido genético es mucho más alto que el que compartimos con animales de otros grupos, como los insectos. El parecido a nivel genético es fundamental para que un patógeno pueda brincar la barrera que hay entre una y otra especie, porque así puede más fácilmente utilizar la maquinaria de las células que está por invadir. Ésta es la razón por la cual patógenos de animales mamíferos, domésticos o salvajes, pueden más fácilmente usar la maquinaria de nuestras células e incluso producir pandemias. Un claro ejemplo han sido las enfer-

<sup>7</sup> J. Klunk *et al.*, “Evolution of immune genes is associated with the black death”, *Nature*, 611(7935): 312-319, 2022; A. Immel *et al.*, “Analysis of genomic DNA from medieval plague victims suggests long-term effect of *Yersinia pestis* on human immunity genes”, *Molecular Biology and Evolution*, 38(10): 4059-4076, 2021.

<sup>8</sup> N. D. Wolfe *et al.*, “Origins of major human...”, *op. cit.*

medades que nos han transmitido nuestros parientes más cercanos, los primates. A pesar de que son sólo una pequeñísima parte de todos los animales que existen sobre la tierra, los primates nos han transmitido alrededor de 20% de las principales enfermedades infecciosas. Un ejemplo conocido por todos es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual proviene de chimpancés.

Los murciélagos son un caso especial. En definitiva, no son genéticamente los animales más cercanos a nosotros; sin embargo, sí son mamíferos y también son muy abundantes. Más de 20% de todas las especies de mamíferos son murciélagos y se pueden encontrar en todos los continentes menos en los polos. Tienen otras características que los hacen una fuente importante de patógenos como los coronavirus, el ébola o la rabia: al parecer, poseen un sistema inmune que les permite tener una alta tolerancia a las infecciones virales, es decir, pueden portar muchos virus sin enfermarse.<sup>9</sup> La razón de esta tolerancia no se entiende bien todavía; pese a ello, hay muchos científicos que están estudiando su sistema inmune porque creen que tal vez podamos aprender de ellos a controlar mejor las infecciones virales. Por supuesto, los murciélagos, los pangolines o las civetas no son los únicos responsables de la pandemia del covid-19. Hay otros grandes responsables de ella.

Y tan sólo hace falta mirar a un espejo para verlos.

El aumento de brotes zoonóticos se debe en gran parte al daño que hemos provocado a los ecosistemas.<sup>10</sup> Por ejemplo, el aumento de la población, la modificación del medio ambiente natural para expandir o construir nuevas ciudades nos han puesto en contacto con animales salvajes. Los cambios en el medio ambiente han sido aún más extremos en las zonas tropicales, en las cuales los bosques han sido abiertos a la explotación de

<sup>9</sup> A. T. Irving *et al.*, “Lessons from the host defences of bats, a unique reservoir”, *Nature*, 589: 363-370, 2021.

<sup>10</sup> W. B. Karesh *et al.*, “Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories”, *Lancet*, 380(9857): 1936-1945, 2012.

recursos naturales (minería, extracción de madera, agricultura, etc.). No obstante, estas zonas también son muy ricas en biodiversidad, tanto de animales salvajes como de microorganismos contra los cuales no tenemos inmunidad, y, por lo tanto, son focos de brotes de enfermedades zoonóticas. El vínculo entre el origen de las pandemias y el comercio de animales salvajes es incluso más obvio. Por ejemplo, el sida comenzó con la caza de chimpancés, y tanto el SARS-COV como el SARS-COV-2 se detectaron en un inicio en mercados donde se vendían animales salvajes, como ya hemos visto.<sup>11</sup> En resumen, todos éstos son ejemplos de cómo el comportamiento humano les ha dado a diversos patógenos una oportunidad de llegar hasta nosotros.

Es muy importante conocer el origen y entender cómo evolucionan los patógenos. Con esto en mente, algunos científicos han propuesto una clasificación de cinco distintos tipos de patógenos en su ruta hacia la adaptación a un nuevo huésped, por ejemplo de murciélagos a humanos. En el primer tipo estarían aquellos patógenos que están especializados en infectar algún animal, aquellos que nunca han sido observados en humanos y de los que, por lo tanto, no sabemos mucho. En el segundo tipo estarían patógenos como la rabia o el ántrax, los cuales pueden infectar humanos pero no pueden transmitirse entre nosotros, afortunadamente. Los del tercer tipo son aquellos patógenos de animales que sí pueden llegar a transmitirse entre humanos; sin embargo, no son muy eficientes y, por lo tanto, provocan brotes que pronto se extinguen. En esta categoría estaría la viruela del simio, el MERS-COV o el virus del ébola. En el cuarto tipo estaría el SARS-COV-2.

Los patógenos del cuarto tipo son aquellos que, al transmitirse desde su reservorio animal, pueden fácilmente generar largas cadenas de infección entre humanos. En otras palabras,

<sup>11</sup> En 2003, la respuesta del gobierno chino al brote de SARS-COV fue la prohibición del comercio y consumo de civetas por corto tiempo, y tan sólo en algunas provincias. En respuesta al SARS-COV-2, toda la caza y comercio de animales salvajes fue oficialmente prohibida en toda China el 24 de febrero de 2020.

lo que nos ha tocado observar desde finales de 2019 ha sido la evolución de un patógeno del cuarto tipo. Es el momento oportuno de regresar a la pandemia por covid-19.

#### EN EL PRINCIPIO EXISTIÓ LA CEPA DE WUHAN

Se le llama “cepa de Wuhan” al virus que inició la pandemia en diciembre de 2019 y cuyo genoma fue descifrado por primera vez en enero de 2020. Éste fue el ancestro, el virus de referencia. Si aceptamos la hipótesis más extendida, aquella que dice que el SARS-COV-2 es un virus que tiene su origen en murciélagos, entonces nos estamos enfrentando a un virus que poco a poco se está adaptando a usar la maquinaria de nuestras células para replicarse. Lleva a cabo adaptaciones para unirse más estrechamente a la proteína ECA2 humana, por ejemplo, entre muchas otras estrategias. Es similar a cuando iniciamos un nuevo pasatiempo, como tocar la guitarra. Al principio ni siquiera sabemos cómo afinarla. No obstante, con el tiempo aprenderemos a identificar las cuerdas, los acordes básicos, los tipos de rasgueo, etc. Finalmente, en algún momento, las canciones nos empezarán a salir más o menos como deberían oírse.

Lo mismo ocurre con la adaptación de un virus a un nuevo huésped; acumulan mutaciones que les permiten utilizar mejor la maquinaria de nuestras células para replicarse más eficientemente. De hecho, los coronavirus mutan más lentamente comparados con otros virus como la influenza.<sup>12</sup> Sin embargo, si un coronavirus infecta a millones de personas, entonces tiene millones de oportunidades de encontrar mutaciones que le permitan infectarnos más eficientemente.<sup>13</sup> Y vaya que éste las encontró rápidamente.

<sup>12</sup> El genoma de SARS-COV-2 codifica para una proteína llamada ExoN, la cual se asegura de que no se cometan muchos errores al hacer copias de su genoma. Por eso la velocidad con la que SARS-COV-2 introduce mutaciones es unas 10 veces menor que la de la influenza.

<sup>13</sup> Hasta el 7 de febrero de 2023 se reportaba la secuencia de 7 458 737 genomas

La primera ola de la pandemia de covid-19 fue impulsada por la mutación Doug.

Desde enero de 2020 se empezó a reportar por todas partes del mundo, cada vez con más frecuencia, la presencia de una mutación en el gen de la proteína S, la D614G (Doug para los científicos, véase el anexo B). Esta única mutación impulsó la rápida propagación del SARS-COV-2 por todo el mundo, y pocos meses después esta cepa con la mutación Doug ya había remplazado a la cepa de Wuhan. Fue éste el virus que llegó a México en el verano de 2020 y que se caracterizaba por producir entre muchos otros síntomas la pérdida del olfato, porque tenía cierta predilección por infectar nuestro epitelio nasal.

Doug fue la primera mutación que el virus adquirió ampliamente, y además desconcertó a los científicos porque no era evidente la forma en la que le ayudaba al virus a adaptarse. Por ejemplo, se observó que no le ayudaba a evadir a nuestro sistema inmune e incluso hasta disminuía la fuerza con la que se unía la proteína S a la superficie celular. Por lo tanto, fue necesario un estudio a profundidad para entender qué estaba haciendo exactamente Doug.<sup>14</sup> Ya que esta mutación fue importante en la historia de la pandemia de covid-19, vale la pena echarle un vistazo.

Para entender exactamente lo que estaba haciendo Doug, hay que tomar en cuenta que los tres dominios de unión a receptor de la proteína S a veces se encuentran “cerrados” y otras veces “abiertos”. Tal vez uno se puede imaginar este proceso

de SARS-COV-2 en el mundo. Si el lector tiene curiosidad de echarle un vistazo a una de las bases de datos usadas por los científicos para estudiar la evolución de SARS-COV-2, puede hacerlo en <https://nextstrain.org>. Es una herramienta que originalmente se creó para compartir información del virus de la influenza, y después se incluyó al SARS-COV-2. Científicos de todo el mundo contribuyen al rastreo de la evolución de estos y otros virus en tiempo real. Al observar cómo evoluciona el genoma de un determinado virus encontrado en cierta muestra, suben a esta base de datos su secuencia.

<sup>14</sup> L. Yurkovetskiy *et al.*, “Structural and functional analysis of the D614G SARS-COV-2 spike protein variant”, *Cell*, 183(3): 739-751, 2020.

como los pétalos de una flor, que se abren y se cierran. Solamente cuando están abiertos se pueden unir a ECA2.

Para resolver el misterio de Doug, los científicos tuvieron que tomar miles de imágenes de la proteína S con y sin la mutación Doug, pero claro, con este propósito no utilizaron una cámara fotográfica normal. Utilizaron una técnica llamada criomicroscopía electrónica, la cual nos permite observar hasta el último átomo de una proteína (figura XII.2). Al analizar estas miles de imágenes, observaron que cuando Doug no estaba presente, los tres dominios de unión se encontraban cerrados la mayor parte del tiempo (52%), y que solamente uno de los tres dominios se encontraba abierto el resto del tiempo (46%). Los otros dos pétalos de la flor permanecían cerrados, incapaces de unirse a ECA2. Con todo, Doug cambió esto por completo.

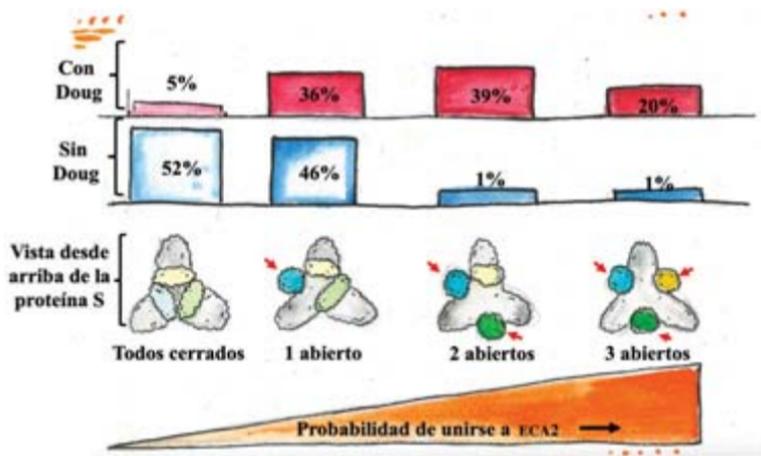


FIGURA XII.2. Cambios provocados por la mutación Doug en la proteína S de SARS-COV-2. En el diagrama se observan los tres pétalos del tulipán de la proteína S, pero vistos desde arriba. Con Doug cambia la probabilidad de que los pétalos del tulipán (los dominios de unión a receptor de la proteína S) se encuentren abiertos.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Id.

Cuando Doug estaba presente, no sólo casi no se observaron imágenes en las que todos los pétalos estuvieran cerrados (5%), sino que ahora dos (39%) o incluso los tres pétalos (20%) se encontraban abiertos. Al revisar más a detalle la proteína S se observó que el aminoácido 614, donde se localiza la mutación Doug, se encuentra lejos de la región que se une al receptor ECA2. Sin embargo, se observó que este aminoácido funcionaba como el pasador de una puerta que mantiene el dominio de unión a receptor en la estructura “cerrada”. Cuando la mutación D614G está presente, el pasador se abre, provocando que los pétalos se encuentren mucho más tiempo en la estructura “abierta”. Es por esta razón que, aunque se une con menos fuerza a ECA2, la proteína S de los virus que tienen la mutación Doug cuenta con más probabilidad de unirse a la proteína ECA2 y por lo tanto de que se inicie la fusión de membranas y se terminen infectando más células.

Si bien es cierto que Doug fue la primera mutación que ayudó a propagar al SARS-COV-2 por todo el mundo, definitivamente no fue la última. Con el tiempo más mutaciones se fueron acumulando y algunas combinaciones provocaron un salto aún mayor en la eficiencia con la cual se propagó el virus. A estas variantes, cada una más transmisible que sus antecesoras a las cuales terminaron por superar, se les llamó oficialmente “variantes de preocupación” y se les nombró usando una letra griega. Hasta inicios de 2023 habían aparecido cinco distintas variantes de preocupación, cada una dominando, por lo menos, la región geográfica donde apareció.<sup>16</sup>

La aparición de variantes es en parte un enigma. Sabemos que el virus acumula mutaciones aleatoriamente; sin embargo, se ha observado que cuando una nueva variante aparece ésta lo hace sin que se hayan podido detectar intermediarios, es decir, virus con menos mutaciones acumuladas. Por lo tanto, las va-

<sup>16</sup> A. M. Carabelli *et al.*, “SARS-COV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness”, *Nature Reviews. Microbiology*, 21(3): 162-177, 2023.

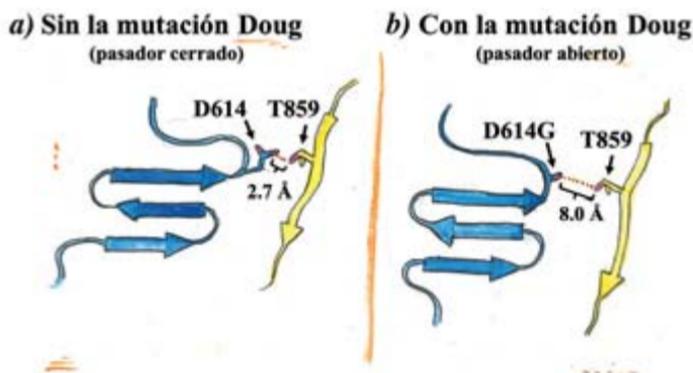


FIGURA XII.3. Efecto estructural de la mutación D614G. Cuando el aminoácido 614 es un aspártico (D) como en la cepa de Wuhan, éste se encuentra a tan sólo 2.7 Å de distancia del aminoácido T859 que se encuentra en la copia continua de la proteína S. Esta interacción funciona como el pasador de una puerta que mantiene el dominio de unión a receptor cerrado una buena parte del tiempo. No obstante, la mutación D614G cambia el aspártico por un aminoácido de glicina (G), el cual ya no puede interactuar con T859. Esto se ve reflejado en un aumento de la distancia entre ambos aminoácidos: el pasador se abre.

riantes nos tomaron por cierta sorpresa. Se han propuesto varias hipótesis sobre el origen de nuevas variantes.

Una de ellas dice que simplemente no se detectan los primeros pasos en su acumulación de mutaciones porque circulan en regiones donde no se hace un gran muestreo. Este o aquel virus evolucionan fuera del alcance de los radares de los médicos y científicos, y por eso logran pasar inadvertidos hasta que ya es demasiado tarde. No obstante, una de las variantes apareció en Inglaterra en un momento de la pandemia en que había una estricta vigilancia. Es probable, pero difícil, que hubiera aparecido sin ser detectada; por lo tanto, esta explicación no es la más aceptada.

Tal vez la más aceptada hasta el momento sobre la aparición de variantes es la *hipótesis del paciente crónico*. Lo que pro-

pone es que, cuando el virus infecta a pacientes inmunodeprimidos, éstos no pueden eliminarlo y, por lo tanto, le dan la oportunidad de replicarse y evolucionar en ellos por largos periodos de tiempo sin ser detectados (¿semanas?, ¿meses?). A favor de esta hipótesis está el hecho de que ya se ha observado la evolución acelerada del virus en pacientes crónicos. Más aún, en pacientes con estas características se ha observado que aparecen virus con combinaciones de mutaciones muy parecidas a las de las “variantes de preocupación”.<sup>17</sup>

La primera variante, *Alfa*, fue observada por primera vez en septiembre de 2020, a unos 100 kilómetros al sureste de Londres, en el condado de Kent. Hasta ese momento era sólo una rareza, pero se propagó rápidamente por toda Europa y América del Norte y terminó produciendo la segunda ola de covid-19, aquella que llegó a México en el invierno de 2020. Esta variante tenía mutaciones en la proteína S como la N501Y, la cual aumentaba la fuerza con la cual se unía al receptor ECA2, o la mutación P681H, la cual se localiza justamente al lado del sitio de corte de furina y mejora la eficiencia con la cual se corta este sitio para activarla. En total, estas y otras mutaciones aumentaron la transmisión del SARS-COV-2 casi 100% con respecto a la cepa de Wuhan. Si cada persona infectada por la cepa de Wuhan contagiaba en promedio a dos o tres personas, una persona infectada por la variante Alfa contagiaba a cuatro o cinco.

Mientras Alfa dominaba en la mayor parte del hemisferio norte, las variantes Beta y Gamma dominaron en África y Sudamérica respectivamente hasta el verano del hemisferio norte de 2021. Hasta que llegó Delta y las desplazó a las tres por completo. Delta se esparció rápidamente: se calcula que cada persona infectada por esta variante contagiaba a otras ocho en promedio.<sup>18</sup> Delta apareció en la India en octubre de 2020 y, para

<sup>17</sup> B. Choi *et al.*, “Persistence and evolution of SARS-COV-2 in an immunocompromised host”, *New England Journal of Medicine*, 383(23): 2291-2293, 2020.

<sup>18</sup> Tal vez el patógeno más contagioso conocido hasta el momento es el virus que produce el sarampión. Cada persona enferma contagia a otras 15 aproximadamente. Ésta es tan sólo una de las razones por las cuales todos debemos administrarnos la

agosto de 2021 ya dominaba todo el mundo. La variante Delta continuó mejorando la unión de la proteína S a ECA2, así como la eficiencia con la cual se corta el sitio de furina. Todos estos cambios provocaban que la carga viral en personas infectadas por Delta fuera mil veces mayor que en aquellos infectados con la cepa de Wuhan.<sup>19</sup>

Hasta Delta, se observó que el virus evolucionó principalmente para mejorar sus propias habilidades para utilizar la maquinaria de nuestras células. La efectividad de las distintas vacunas seguía siendo relativamente alta contra todas estas variantes. Por ejemplo, dos dosis de la BNT162b2 tenían una efectividad de 93.7% contra la variante Alfa y de 88% contra la Delta, a pesar de haber sido diseñadas muy al inicio de la pandemia basadas en el genoma de la cepa de Wuhan.<sup>20</sup> La primera generación de vacunas nos protegió bastante bien. Por lo menos hasta noviembre de 2021... momento en el que llegó Ómicron con nuevos trucos y se esparció como el fuego.

vacuna “triple viral”. El sarampión ya se había podido erradicar en varios países de Europa, pero debido a que muchos niños no fueron vacunados durante la época de la pandemia de covid-19, los casos saltaron de 941 en 2022 a más de 42 000 en 2023. El sarampión produce fiebre y salpullido, y en casos graves meningitis, convulsiones, etc. Siempre es mejor estar prevenidos.

<sup>19</sup> B. Li *et al.*, “Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant”, *Nature Communications*, 13: 460, 2022.

<sup>20</sup> La vacuna de Oxford/AstraZeneca siguió protegiendo en 74.5% contra Alfa y en 67% contra Delta. J. L. Bernal *et al.*, “Effectiveness of covid-19 vaccines against the B.1.617.2 variant”, *New England Journal of Medicine*, 385: 585-594, 2021.

La variante Ómicron fue reportada por primera vez en noviembre de 2021 en Sudáfrica y Botsuana, y un mes después ya había superado a Delta en todos los rincones del mundo. Cuando Ómicron apareció, el escenario era muy distinto comparado con el que se encontraron las variantes pasadas. La pandemia ya estaba avanzada y una buena parte de la población ya se había enfermado o vacunado, así que la estrategia que Ómicron encontró para multiplicarse por todo el mundo era clara: evadir nuestro sistema inmune.

Fue como si el virus se hubiera hecho una cirugía plástica para dejar de ser reconocido. Por ejemplo, mientras que la variante Alfa tenía seis mutaciones en su proteína S con respecto al virus original de Wuhan, Ómicron tenía 30 mutaciones. Quedó prácticamente irreconocible para nuestro sistema inmune. Todas estas mutaciones provocaron que la mayor parte de los anticuerpos que habíamos generado dejaran de reconocerlo.<sup>1</sup>

Desde finales de 2021 parece claro que la evasión de nuestro sistema inmune es la principal característica que toda variante de SARS-COV-2 necesita para tener probabilidades de éxito. Sólo así pueden llegar a tener una ventaja evolutiva.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Y. Cao *et al.*, “Omicron escapes the majority of existing SARS-COV-2 neutralizing antibodies”, *Nature*, 602(7898): 657-663, 2022.

<sup>2</sup> Desde finales de 2021 la pandemia ha estado regida por la aparición de nuevas

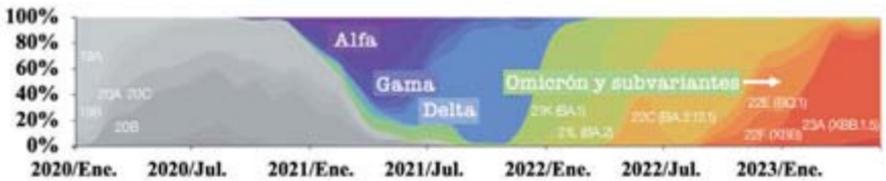


FIGURA XIII.1. Frecuencia con la que se ha reportado cada variante durante la pandemia. En gris se observa la época antes de la aparición de variantes. Figura hecha con información proveniente de la base de datos Nextstrain GISAID y generada con un permiso CC-BY 4.0.<sup>3</sup>

¿Entonces, cuál es el futuro de esta pandemia?

Una posibilidad es que podría ocurrir otro búmeran, un ping pong de partículas virales entre especies como aquel que ocurrió en 2009, en México, con la influenza porcina H1N1 de que ya platicamos.<sup>4</sup> Apoyando esta posibilidad, se observó en 2021 que el SARS-COV-2 brincó desde humanos y se propagó entre miles de visones en granjas localizadas en los Países Bajos y Dinamarca. Pero ahí no se detuvo, sino que «brincó de regreso» a trabajadores de las mismas granjas.<sup>5</sup> Sin embargo, este virus que brincó de regreso ya tenía nuevas mutaciones en su proteína S, y se observó que algunas de ellas le permitían unirse más fuertemente a la proteína ECA2 de células humanas.<sup>6</sup>

subvariantes de Ómicron como la XBB, la cual era la dominante al momento de escribir estas líneas (a inicios de 2023). Cada una de estas subvariantes ha seguido acumulando mutaciones para evitar ser reconocidas por nuestros anticuerpos. ¿De dónde han aparecido estas subvariantes? De la recombinación entre distintos coronavirus.

<sup>3</sup> S.a., “Genomic epidemiology of SARS-COV-2 with subsampling focused globally over the past 6 months”, *Nextstrain*, 5 de marzo de 2024. Disponible en línea en <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>.

<sup>4</sup> A. Telenti *et al.*, “After the pandemic: perspectives on the future trajectory of covid-19”, *Nature*, 596: 495-504, 2021.

<sup>5</sup> B. B. Oude Munnink *et al.*, “Transmission of SARS-COV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans”, *Science*, 371(6525): 172-177, 2021.

<sup>6</sup> R. Bayarri Olmos *et al.*, “The SARS-COV-2 Y453F mink variant displays a pronounced increase in ACE-2 affinity but does not challenge antibody neutralization”, *Journal of Biological Chemistry*, 296, 2021. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100536.

Este mismo proceso, el cual podría ocurrir en otro mamífero, también podría generar mutaciones que ayudaran al virus a evadir nuestro sistema inmune. Aún más, si en aquel reservorio animal ya estuviera presente algún otro coronavirus, los dos coronavirus se podrían recombinar y generar variantes completamente nuevas.<sup>7</sup>

Otra posibilidad es que una nueva variante nunca antes detectada entre la población humana pudiera aparecer. Una variante muy adaptada a utilizar la maquinaria de nuestras células y que además fuera lo suficientemente distinta para no ser reconocida por los anticuerpos que ya tenemos. No obstante, si existiera una variante con estas características muy probablemente ya hubiera aparecido. Así que, conforme pasa el tiempo, esta posibilidad se hace cada vez menos probable.

Por otra parte, no es tan fácil predecir la evolución del SARS-COV-2 porque se entiende poco el efecto de las distintas mutaciones que ha adquirido. Por ejemplo, una gran parte de la discusión entre la comunidad científica durante los primeros años de la pandemia se enfocó en las mutaciones localizadas en la proteína S porque se entiende el impacto que tienen, como evadir anticuerpos, unirse con más fuerza el receptor ECA2, etc. Con todo, la mayor parte de las mutaciones que ha adquirido este virus durante su evolución no están localizadas en la proteína S; se localizan en las otras veintitantas proteínas que codifica su genoma. ¿Para qué le sirven estas mutaciones? En realidad se desconoce casi por completo su función.

<sup>7</sup> Cuando dos coronavirus distintos infectan simultáneamente la misma célula, puede ocurrir que la polimerasa inicie el proceso de copiar el genoma de uno, en algún momento “brinque” al genoma del otro y termine utilizando como molde el genoma del segundo virus para copiar el resto. El virus resultante heredaría parte del genoma de un virus, y el resto del otro. Es así como sucede la recombinación en coronavirus. Los nombres son un poco rebuscados, pero éste es un ejemplo real: si alguno de los lectores fue uno de los millones de personas que se enfermaron de covid-19 a inicios de 2023, muy probablemente el responsable fue la subvariante de Ómicron XBB. Esta subvariante se formó cuando las subvariantes BJ.1 y B.A.2.75 infectaron una misma célula y se recombinaron, ocasionando que XBB heredara características de ambos.

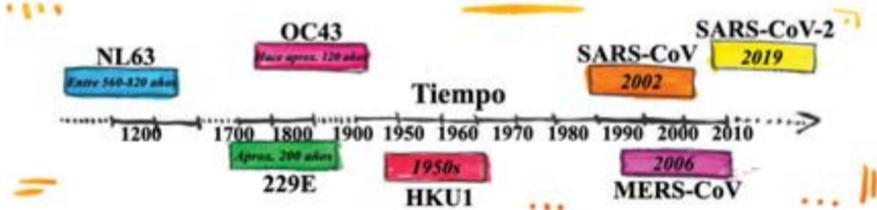


FIGURA XIII.2. Línea del tiempo que muestra la aparición de los distintos coronavirus humanos. Aunque la mayoría de estos virus se han descubierto recientemente, algunos aparecieron entre nosotros desde hace cientos de años. Por ejemplo, el llamado HCoV-NL63 se cree que apareció entre 560 y 820 años atrás, mientras que el llamado HCoV-229E apareció hace unos 200 años.<sup>8</sup>

El genoma del SARS-COV-2 sigue siendo en buena medida una caja negra.

Por ejemplo, otra proteína que empezó a acumular mutaciones desde el inicio de la pandemia fue la nucleoproteína (N), aquella proteína encargada de proteger su genoma. De hecho, las mutaciones R203K y G204R están presentes en cuatro de las cinco variantes, incluyendo a Ómicron. Y a pesar de que se ha observado que estas mutaciones aumentan la replicación del virus, todavía no se ha logrado entender cómo lo hacen, cuál es el truco que utilizan para adaptarlo a humanos.<sup>9</sup> No obstante, de una u otra forma, parece que el SARS-COV-2 llegó para quedarse entre nosotros...

Y no sería el primer coronavirus en hacerlo.

Antes de la llegada del SARS-COV-2, ya existían cuatro coronavirus endémicos en humanos. Es decir, coronavirus que circulan constantemente entre nosotros todos los años. Éstos son los llamados científicamente 229E, OC43, NL63 y HK. Uno

<sup>8</sup> D. Forni *et al.*, "Molecular evolution of human coronavirus genomes", *Trends in Microbiology*, 25(1): 35-48, 2017.

<sup>9</sup> A. M. Syed *et al.*, "Rapid assessment of SARS-COV-2-evolved variants using virus-like particles", *Science*, 374(6575): 1626-1632, 2021.

de ellos, el OC43, es el que se ha dicho que probablemente causó la pérdida de más de un millón de vidas durante la pandemia de 1889, la famosa “gripe rusa”. En la actualidad, el OC43 produce resfriados todos los años.

Estos coronavirus humanos son los responsables de alrededor de 15% de las enfermedades respiratorias en temporada invernal. Y es en esto en lo que se convertiría muy probablemente el SARS-COV-2: un patógeno del quinto tipo, un patógeno exclusivo de humanos. Esto no significa que el SARS-COV-2 dejará de mutar. Se ha observado que, aunque el coronavirus 229E apareció hace unos 200 años entre nosotros, sigue mutando para poder seguir infectándonos todos los años en invierno.<sup>10</sup>

El 5 de mayo de 2023 se declaró finalizada la fase de emergencia de la pandemia de covid-19. Hasta ese momento habían muerto oficialmente casi siete millones de personas alrededor del mundo, aunque es muy probable que la cifra real sea mayor. Un cuidadoso estudio hecho por un grupo internacional de científicos calculaba que la cifra estaba alrededor de los 18.2 millones de personas hasta finales de 2021.<sup>11</sup> Una cantidad muy grande lamentablemente; sin embargo, tal vez podríamos consolarnos con el hecho de que se encuentra por debajo de los 40 millones de personas que morirían tan sólo durante el primer año de la pandemia si no se tomaban medidas para detener las cadenas de contagio.

Las estrategias empleadas a nivel mundial ayudaron a contener la pandemia.

Es claro que quedan muchos misterios por resolver sobre la evolución de los coronavirus, y que los científicos tendrán mucho trabajo por hacer en los siguientes años a fin de estar mejor preparados para la siguiente pandemia.

Porque seguramente habrá más pandemias.

<sup>10</sup> R. T. Eguia *et al.*, “A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity”, *PLOS Pathogens*, 17(4): e1009453, 2021.

<sup>11</sup> Covid-19 Excess Mortality Collaborators, “Estimating excess mortality due to the covid-19 pandemic: a systematic analysis of covid-19-related mortality, 2020-2021”, *Lancet*, 399(10334): 1513-1536, 2022.

En efecto, la historia nos ha enseñado que con certeza ocurrirán más pandemias. Por ejemplo, la influenza aviar nos ha traído varios sustos desde que fue detectada por primera vez en Guangdong en 1996, pero aquellos que experimentamos a finales de 2022 e inicios de 2023 fueron especialmente preocupantes. No es que haya muerto mucha gente en esa temporada; afortunadamente esto no sucedió. Con todo, se reportó que miles de aves salvajes de distintas especies se infectaron y propagaron el virus, y millones de aves de granja tuvieron que ser sacrificadas para evitar su propagación. Pero entre todo este caos, lo que más preocupó a los científicos fue la muerte de miles de animales salvajes acuáticos como leones marinos y focas en Perú, los Estados Unidos y otros países.<sup>12</sup> Esto debido a que estas especies son mamíferos igual que nosotros.<sup>13</sup>

Parece ser que la influenza aviar cada vez se adapta más a mamíferos. Desafortunadamente, este virus no es nuestra única preocupación. Entre muchos agentes patógenos, aquel que solía tener una tasa de mortalidad mayor a 90% es, sin lugar a dudas, una gran fuente de preocupación (en la actualidad, es de “tan sólo” 40%).

El virus del ébola fue descubierto en 1976, y se cree que su reservorio son los murciélagos. La más reciente epidemia, aquella de 2013-2016 en el oeste de África, fue muy preocupante, pues dejó más de 11 000 muertos. Se cree que el paciente cero de esta epidemia fue un bebé que murió en diciembre de 2013 en la República de Guinea; su casa se encontraba cerca de una colonia de murciélagos.<sup>14</sup> Afortunadamente, el virus del ébola

<sup>12</sup> F. Krammer y S. Schultz-Cherry, “We need to keep an eye on avian influenza”, *Nature Reviews Immunology*, 23: 267-268, 2023.

<sup>13</sup> Por si alguien se estaba preguntando si la mutación E627K está presente en esta influenza H5N1 que sigue matando mamíferos acuáticos: la respuesta es sí, lo cual explica en buena medida por qué esta cepa de influenza aviar ha podido cruzar la barrera a mamíferos. W. Puryear *et al.*, “Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus outbreak in New England seals, United States”, *Emerging Infectious Diseases*, 29(4): 786-791, 2023.

<sup>14</sup> S. Baize *et al.*, “Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea”, *New England Journal of Medicine*, 371(15): 1418-1425, 2014.

no es un virus que se transmita fácilmente, ya que no se propaga por vía aérea. Se propaga por contacto directo con fluidos corporales como sangre, vómito, orina, etcétera.

No obstante, esta última epidemia de ébola fue difícil de controlar, no sólo por las características propias del virus y la falta de recursos en África, sino también debido a la gran cantidad de información falsa que existía entre la población. Por ejemplo, entre muchos rumores, se dijo en Uganda que la epidemia no era real, que era inventada sólo para cubrir el robo y la venta ilegal de órganos; también se dijo que fue creada para controlar a la población a través de la imposición de cuarentenas, etc. Lo mismo ocurrió durante la pandemia de covid-19.

Todo tipo de información errónea se esparció entre la población: que la red de telefonía móvil 5G propagaba el virus, que el virus no existía, que las vacunas no funcionaban o que ponían en riesgo la salud de la población, venta de multitud de curas milagrosas, etc. Todas estas versiones crearon confusión, provocando que parte de la población tomara decisiones que llegaron a poner en peligro su salud y la de la gente a su alrededor. Con el aumento del uso de internet, y en particular las redes sociales, la infodemia, como se le ha llegado a llamar, se propagó tan rápido como el mismo SARS-COV-2. La pandemia de covid-19 nos ha dejado, sin lugar a dudas, muchas lecciones por aprender más allá de aquéllas en los campos de la virología, inmunología o epidemiología.

Cuando ocurre una crisis en sociedades democráticas, es imprescindible que la población tenga acceso a información confiable para poder tomar las mejores decisiones posibles. Esto es aún más importante cuando la crisis es compleja, como una pandemia o el cambio climático, por ejemplo. Sin embargo, ante este tipo de amenazas pareciera que no estamos preparados para pensar con claridad.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> B. Seitz *et al.*, “The pandemic exposes human nature: 10 evolutionary insights”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 117(45): 27767-27776, 2020.

Desde que el hombre es hombre, y hasta hace relativamente poco tiempo, nacimos y crecimos en pequeños grupos peleando por comida y, a la vez, por no ser la comida de ningún otro depredador. Además, nuestra vida era corta: por cientos de miles de años la mayor parte de nosotros no llegábamos a vivir más de 30 años; nuestros antepasados se tenían que preparar para morir jóvenes (véase el anexo A). En conclusión, al parecer hemos evolucionado para preferir estrategias a corto plazo para reproducirnos y consumir recursos, no para enfrentar amenazas globales en un futuro distante como lo es una pandemia o el cambio climático.<sup>16</sup> Tal vez nuestro sentido común no vio la necesidad de prepararnos para una eventual pandemia antes de que ocurrieran los miles de millones de enfermos y los millones de muertos que vimos durante el covid-19.

Muy probablemente pudimos habernos preparado mejor, lo cual no necesariamente significa más recursos. Por ejemplo, la misma cantidad de vacunas producidas pudo haber sido distribuida de mejor manera entre naciones de bajos y altos recursos. Esto no sólo habría podido salvar cientos de miles de vidas, sino también detenido la aparición de nuevas variantes, las cuales terminaron afectándonos a todos. Al final de todo el caos, la acaparación de vacunas resultó traer pocos beneficios, y sólo a corto plazo, a aquellos que las obtuvieron.<sup>17</sup> Las pandemias no conocen fronteras.

Al mismo tiempo, también es cierto que estuvimos mejor preparados para responder a la emergencia del covid-19 que

<sup>16</sup> Se ha predicho que el cambio climático provocará que diversas especies de animales desplacen su hábitat para poder sobrevivir, y traigan consigo sus patógenos. Cabe la posibilidad de que este desplazamiento aumente el intercambio de patógenos entre especies que antes no estaban en contacto, incluyendo a los humanos, provocando brotes de nuevas enfermedades. J. Tooby y L. Cosmides, "The past explains the present. Emotional adaptations and the structure of ancestral environments", *Ethology and Sociobiology*, 11(4-5): 375-424, 1990; C. J. Carlson *et al.*, "Climate change increases cross-species viral transmission risk", *Nature*, 607(7919): 555-562, 2022.

<sup>17</sup> N. Gozzi *et al.*, "Estimating the impact of covid-19 vaccine inequities: a modeling study", *Nature Communications*, 14(1): 1-10, 3272, 2023; Y. Ye *et al.*, "Equitable access to covid-19 vaccines makes a life-saving difference to all countries", *Nature Human Behavior*, 6: 207-216, 2022.

hace 100 años cuando llegó la gripe española. Como hemos comentado, en esa época ni siquiera llegamos a conocer de qué nos habíamos enfermado. Cien años después, pudimos obtener la secuencia del SARS-COV-2 en tan sólo unos días, y diseñamos varias vacunas exitosas rápidamente. En menos de un año las primeras dosis ya estaban listas para ser administradas. No se sabe cuál patógeno desencadenará la siguiente pandemia, mucho menos cuándo y dónde exactamente tendrá su origen. No obstante, todos nosotros podemos prepararnos aún mejor para la que vendrá.

Por ejemplo, a los políticos les toca, entre muchas tareas, implementar mejores formas de distribuir las vacunas. Todos podemos aprender a cuidar más el medio ambiente que nos rodea o a buscar y difundir información fiable, aprender a ser más críticos con nuestras fuentes de información. Gran parte de las noticias falsas que rondaron en las redes sociales tuvieron como origen a personas que tratan de aprovecharse de una u otra forma de la buena voluntad de la gente. Yo, Aldo Román Camacho Zarco, empecé a escribir este libro porque me cansé de ver videos y mensajes llenos de mentiras que les llegaban a mi familia y amigos durante la época de la pandemia, elaborados o transmitidos por personas que trataban de aprovecharse de ellos poniendo en riesgo su salud. Los mensajes engañosos estaban bien escritos, los videos estaban hechos profesionalmente, parecían confiables. Sin embargo, a una persona que ha estudiado más de 20 años este campo como yo le resultaba obvio que no eran correctos: eran mentira.

Sin lugar a dudas, los científicos también tenemos muchas responsabilidades para con nuestra sociedad. Nos toca aprender más sobre los virus, diseñar vacunas efectivas rápidamente, ayudar a difundir información fiable, etc. Es así que, en menor o mayor medida, depende de todos y cada uno de nosotros estar mejor preparados para la siguiente emergencia.

Sí, depende de todos y cada uno de nosotros.



## ANEXOS



Desde que la humanidad apareció sobre la faz de la tierra hace unos 300 000 años, nuestra esperanza de vida nunca había pasado de los 30 años en promedio. Fue hace tan sólo unos 150 años que empezó a aumentar, hasta llegar a los más de 70 años de que en gran parte del planeta gozamos en la actualidad. ¿Cómo ocurrió este cambio gigantesco? ¿Cómo hemos aumentado nuestra esperanza de vida tan rápidamente?

Toda revolución digna de mención inicia con una gran idea. Y, ciertamente, esta revolución inició, en buena parte, en virtud de un mejor entendimiento de las enfermedades infecciosas.

La idea de que microorganismos como bacterias, hongos o virus pueden producir enfermedades nos puede sonar muy común en la actualidad. Empero, la teoría microbiana de las enfermedades infecciosas es relativamente nueva.<sup>1</sup> Otras eran las

<sup>1</sup> Sin embargo, la idea de que los microorganismos podían generar enfermedades y de que éstas se podían transmitir entre la población es realmente antigua. Por ejemplo, ya en el año 429 a.C., Tucídides había propuesto, al observar la plaga de Atenas, que las enfermedades se podían transmitir de una persona infectada a otra. La plaga de Atenas fue una epidemia que mató entre 75 000 y 100 000 soldados atenienses durante el segundo año de la Guerra del Peloponeso. En la actualidad todavía está en controversia el agente patógeno responsable, aunque hay algunos indicios que apuntan a que fue producida por la bacteria de la salmonela. Atenas terminaría siendo derrotada por Esparta y finalmente perdería su estatus en la antigua Grecia.

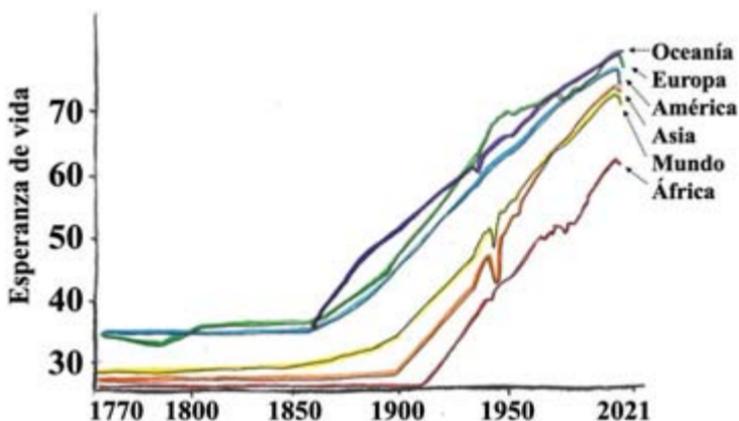


FIGURA A.1. Esperanza de vida desde 1770 hasta 2021. Éste es el promedio del número de años que un recién nacido viviría si la mortalidad en el año en que nació se mantuviera durante el resto de su vida. La esperanza de vida en promedio era de 29 años hasta finales del siglo XVIII, y en 2019 ya había aumentado a 73 años. Con información tomada de [Ourworldindata.org](http://Ourworldindata.org).

teorías que predominaban hasta hace unos 150 años, como las teorías del miasma y la de la generación espontánea, las cuales evitaban que enfrentáramos el origen de las enfermedades infecciosas.

La teoría del miasma proponía, por ejemplo, que enfermedades como el cólera o la peste negra eran ocasionadas por una forma de “aire malo” que emanaba de la materia orgánica en descomposición, algo a lo que le llamaban “el miasma”. Éste no se transmitía de persona a persona, sino que todos aquellos que estuvieran expuestos a la fuente del miasma se verían infectados. La teoría de la generación espontánea, por su parte, sostenía que las criaturas vivas podían surgir de materia inerte. Esta teoría era apoyada principalmente por evidencias visuales: por ejemplo, si la gente dejaba descomponer un pedazo de carne, después de cierto tiempo veían aparecer larvas de mosca. Se creía que los gusanos aparecían espontáneamente.

Sería crucial que la humanidad rompiera estas barreras en su forma de entender los microorganismos y por lo tanto las enfermedades infecciosas para poder a la larga tratar de detenerlas. Estos cambios serían fundamentales para que ahora lleguemos a vivir en promedio 73 años, y no 29 años como en 1800. Estas dos barreras se empezaron a romper poco a poco en el siglo XVII. Veamos quiénes y cómo le hicieron para mandar estas teorías obsoletas a la basura para el beneficio de todos.

El italiano Francesco Redi fue el primero en desafiar la teoría de la generación espontánea.<sup>2</sup> Redi utilizó tres frascos en los cuales colocó un pedazo de carne en su interior. El primero lo dejó abierto; éste era el único donde las moscas podían entrar al frasco. El segundo lo tapó con una malla, así que sólo podía entrar el aire. El tercero lo cerró firmemente con un corcho. Después de varios días, Redi observó que en el primer frasco había gusanos sobre el pedazo de carne. En el segundo frasco los gusanos aparecieron, pero solamente sobre la malla, y después de pocos días morían. En el tercero no crecieron gusanos en ningún lado.

Redi concluyó de manera acertada de estos experimentos que los gusanos aparecen sólo donde las moscas pueden poner huevos. Esta conclusión tal vez nos parece obvia en la actualidad; sin embargo, debemos recordar que la creencia en aquella época era que, básicamente, los gusanos aparecían sobre el pedazo de carne por arte de magia. En 1668 Redi publicó su trabajo en el libro titulado *Esperienze intorno alla generazione degli insetti* (“Experimentos sobre la generación de insectos”), el

<sup>2</sup> Redi era genial. Además de sus experimentos investigando la validez de la generación espontánea, también es considerado el padre de la parasitología, pues durante su vida describió más de 180 parásitos, como la *Fasciola hepatica*. Además, fue el iniciador de la toxicología experimental. Por ejemplo, Redi demostró que el veneno de serpientes de la familia *viperidae* (a las cuales pertenecen las cascabeles) sólo era tóxico al entrar en contacto con la sangre, e incluso llegó a demostrar que el envenenamiento podía detenerse al poner una ligadura alrededor de la herida antes de que llegara al corazón.

cual es, sin lugar a dudas, una obra maestra en la historia de la ciencia. Fue de esta forma como se dio el primer golpe a la teoría de la generación espontánea.

Un reto en la antigüedad era que nunca se había observado un microorganismo. Simplemente era difícil creer que algo que nunca se había observado pudiera ser el causante de alguna enfermedad. Aquí es donde entra el padre de la microbiología, el neerlandés Anton van Leeuwenhoek.

Leeuwenhoek era un comerciante de telas y una persona muy curiosa. Quería poder observar detalladamente la calidad del tejido de las telas que comerciaba, así que él mismo empezó a construir sus propias lentes y microscopios (¡construyó por su cuenta alrededor de 200!). Se dice que fue Leeuwenhoek el primero en observar bacterias, levaduras, los microorganismos que hay en una gota de agua, etc. La palabra “bacteria” no existía en aquella época, así que los llamó “animálculos”. El trabajo de Leeuwenhoek apoyó la teoría de las enfermedades infecciosas al poder mostrar por primera vez la existencia de microorganismos.

No obstante, tendríamos que esperar hasta 1854 para que la ciencia pudiera empezar a inclinar la balanza en la lucha contra las enfermedades infecciosas alrededor del mundo. Esto se lo debemos en buena medida a John Snow. No, no a aquel personaje de una famosa serie de televisión, sino a un John Snow que realmente existió y cuyo trabajo ha salvado millones de vidas.

No por nada Snow es el padre de la epidemiología.

En el siglo XIX hubo cinco pandemias de cólera, las cuales dejaron millones de muertos. Sin embargo, cuando la tercera pandemia llegó al barrio de Soho en Londres en 1854, el médico John Snow ya estaba listo para hacer algunas observaciones fundamentales. La teoría microbiana de las enfermedades infecciosas no estaba desarrollada del todo, pero Snow no creía en la teoría del miasma. Él creía que algún microorganismo era el responsable del cólera.

Cuando el brote inició en Soho, Snow fue a hablar con la población local y pudo identificar que todos los enfermos estaban relacionados con un pozo de agua localizado en la calle Broad. Incluso utilizó un mapa para mostrar cómo los casos de cólera se centraban alrededor de ese pozo (figura A.2). Al darse cuenta de esto, pidió a la población que utilizara otros pozos y

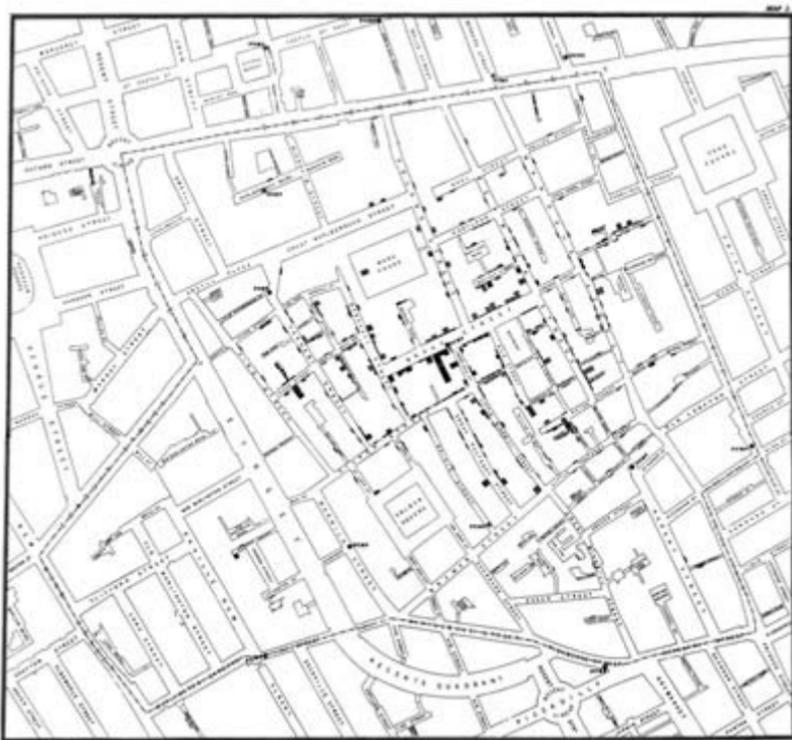


FIGURA A.2. *Mapa original de John Snow de 1854. El pozo de agua contaminado donde se originó el brote de cólera se encontraba en la intersección de la calle Broad con la calle Cambridge. Los casos de cólera están marcados como rectángulos negros apilados, mostrando regiones con alta incidencia. Mapa originalmente publicado en J. Snow, On the Mode of Communication of Cholera, C. F. Cheffins, 1854. Imagen de dominio público.*

que además filtrara o hirviera el agua antes de beberla. Tiempo después se descubrió que el pozo contaminado estaba colocado muy cerca de una letrina.

La evidencia que Snow recabó fue lo suficientemente fuerte como para convencer a las autoridades de que clausuraran aquel pozo de agua contaminada. Este descubrimiento dio por terminado el brote de cólera en Soho, e inició la epidemiología. No sólo eso, las ideas que introdujo Snow en esa época iniciaron una serie de reformas en los sistemas de tratamiento de agua y desechos a nivel mundial.

Snow nunca pudo observar a la bacteria responsable del cólera; la tecnología necesaria no existía en su época. No obstante, sí llegó a entender que el cólera podía ser transmitido entre personas por la vía fecal-oral y que no era provocado por “aire malo”, como se pensaba en aquel entonces. Más aún, llegó a entender que el agente infeccioso se replicaba en los intestinos, y que debería tener la estructura de una célula. El señor Snow estaba muy adelantado para su época.

Las aportaciones de Snow y Redi fueron, por supuesto, fundamentales en nuestra lucha contra los patógenos. Sin embargo, se necesitarían más pruebas directas para eliminar por completo las teorías del miasma y de la generación espontánea. Ahora sería el turno de la persona a quien le debemos, entre muchas otras cosas, que podamos comprar cerveza o leche en el supermercado.

Louis Pasteur acabó de una vez por todas con la teoría de la generación espontánea, y de paso se llevó 2500 francos al ganar una apuesta. Lo que ocurrió fue lo siguiente:

Pasteur no creía en la generación espontánea porque había visto que si se esterilizaban las uvas, éstas no se llegaban a fermentar y producir vino. Tampoco creía que la fermentación ocurría por arte de magia, sino que la llevaban a cabo microorganismos. Las observaciones que había hecho lo llevaron a pensar que las levaduras necesarias para fermentar ya estaban presentes en las mismas uvas, lo cual plasmó en su artículo “Nouveaux

faits concernant l'histoire de la fermentation alcoolique”, publicado por la Academia Francesa de Ciencias (“Nuevos datos sobre la historia de la fermentación alcohólica”) en 1858. Fue de esta forma como, sin proponérselo, Pasteur entró de lleno al centro del debate sobre la validez de la generación espontánea.

Por esas fechas Félix Pouchet era el director del museo de Historia Natural de Ruan y creía en la generación espontánea, por lo cual criticó duramente el trabajo de Pasteur. Para acabar con la controversia alrededor de la generación espontánea de una vez por todas, la Academia Francesa de Ciencias ofreció el Premio Alhumbert dotado de 2500 francos a quien pudiera demostrar o refutar la teoría. Pasteur participó con su ahora famoso experimento del caldo en un matraz con “cuello de cisne”.

En este experimento, Pasteur colocó un caldo de cultivo nutritivo en un matraz con un cuello muy largo y curvado en

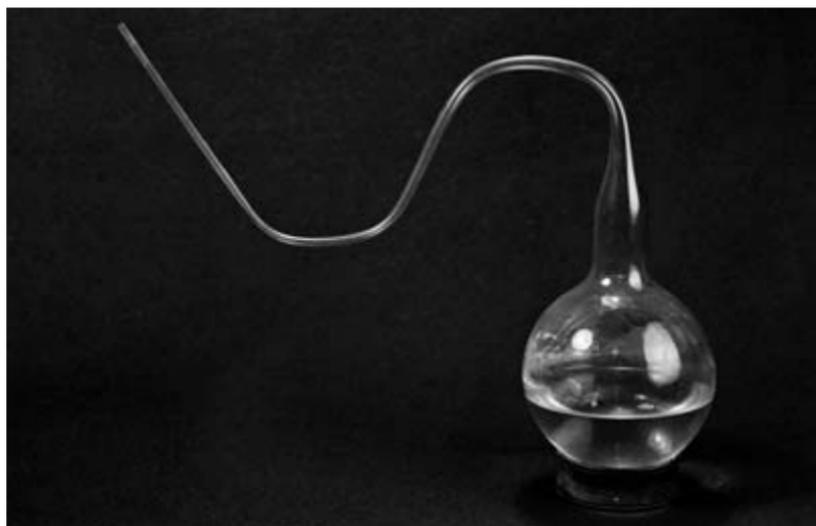


FIGURA A.3. Foto del matraz de cuello de cisne que Pasteur utilizó durante los experimentos que refutaron la teoría de la generación espontánea. Imagen cortesía de la Wellcome Library, Londres (CC BY 4.0, M0012521).

forma de cisne e hirvió el caldo para esterilizarlo. Una vez hervido, dejó entrar aire al caldo pero sólo a través del cuello de cisne del matraz.

Lo que ocurrió fue que el caldo se mantuvo estéril porque las bacterias y otros microorganismos no podían llegar a él. Los microorganismos terminaban adhiriéndose en algún punto al cuello del matraz; su largo cuello mantenía su contenido protegido. Sólo crecieron microorganismos en el caldo cuando Pasteur a propósito inclinaba el matraz para que el caldo tocara las paredes contaminadas del cuello. Estos experimentos comprobaron que los microorganismos no se podían generar por sí solos en el caldo de cultivo estéril, sino que tenían que venir de afuera para crecer y reproducirse en el caldo. Fue así como finalmente se terminó con la teoría de la generación espontánea.

Una vez desechadas las teorías obsoletas, faltaba algo fundamental para formular la teoría microbiana de las enfermedades infecciosas: establecer una relación clara y directa entre un particular tipo de microorganismo y una determinada enfermedad.

Y fue otro neerlandés, Robert Koch, quien lo logró por primera vez.

En 1882 Robert Koch estaba trabajando en técnicas no sólo para hacer crecer microorganismos, sino también para poder aislarlos utilizando cultivos en cajas de petri. Koch lo logró finalmente con el patógeno causante del ántrax, que es producido por la bacteria *Bacillus anthracis*. Koch generó cultivos, fijó las bacterias en vidrio y, finalmente, pudo observarlas en el microscopio. Pero no se detuvo ahí: siguió trabajando y también logró aislar tiempo después las bacterias que producen el cólera y la tuberculosis.

Basado en su experiencia, Koch propuso cuatro criterios para establecer qué microorganismo ocasiona qué enfermedad. Los famosos postulados de Koch, fundamentales en la medicina, son los siguientes:

1. El microorganismo tiene que ser encontrado en abundancia en todos los organismos que sufren de la enfermedad, pero no debe ser encontrado en organismos sanos.
2. El microorganismo debe ser aislado de un organismo enfermo y hay que hacerlo crecer en un cultivo puro.
3. El microorganismo cultivado debe causar la enfermedad cuando es introducido en un organismo sano.
4. El microorganismo debe ser aislado nuevamente del organismo que se haya utilizado para el experimento y debe ser identificado como idéntico al original.

Los postulados de Koch tuvieron una gran importancia porque ayudaron a formalizar nuestro entendimiento de las enfermedades infecciosas. Con todo, ahora se sabe que no se aplican a todas las enfermedades infecciosas: existen sus excepciones. Por ejemplo, los postulados de Koch no pueden explicar la existencia de enfermos asintomáticos.

Con el tiempo, conforme nuestro entendimiento de las enfermedades infecciosas ha mejorado, los postulados de Koch se han ajustado. Sin embargo, nuestro entendimiento de dichas enfermedades infecciosas ya había comenzado. Finalmente empezamos a comprenderlas para poder tratarlas de mejor manera. La revolución había iniciado.

## ANEXO B. ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS

La naturaleza, tal y como la conocemos, utiliza al ADN y el ARN a fin de codificar la información necesaria para llevar a cabo las miles y miles de distintas funciones que dan lugar a la vida misma. ¿Y cuál es el producto de esta información? ¿Quién lleva a cabo todas esas miles y miles de funciones? Ya sea digerir la pizza que nos comemos, captar la luz que pasa por nuestros ojos, alertarnos si tocamos un objeto muy frío o caliente, transportar el oxígeno en nuestra sangre o darles estructura y contraer los músculos que nos permiten caminar o respirar, etc. Todos estos procesos no ocurren por arte de magia.

Las proteínas son las que llevan a cabo todas estas funciones.

Para llevar a cabo todas estas tareas, las proteínas necesitan de cierta variedad en los bloques que las forman, necesitan más versatilidad. Mientras que el ADN o el ARN están formados por cuatro bloques distintos, suficientes para codificar la información necesaria para formar un humano o un árbol, las proteínas requieren de veinte distintos bloques. Éstos son los famosos aminoácidos. Existen aminoácidos cargados negativamente, otros positivamente. Hay algunos que son pequeños y otros que son grandes, etc. Cada uno es importante debido a las distintas propiedades que tiene.

A principios del siglo xx ya se habían identificado los 20 distintos aminoácidos que forman las proteínas; sin embargo,

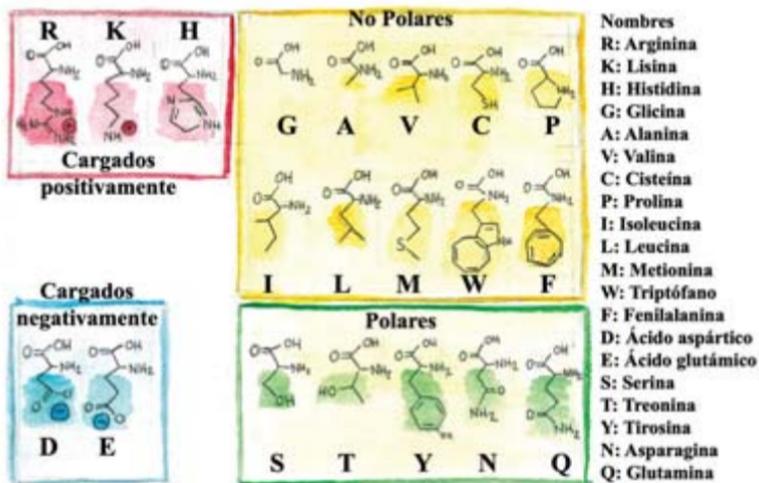


FIGURA B.1. Estructura química de los 20 aminoácidos estándares que forman las proteínas. Además de su nombre, cada aminoácido también puede ser representado mediante un símbolo compuesto de una sola letra. En este esquema están separados los aminoácidos en grupos de acuerdo con sus características químicas.

no se conocía el patrón que seguían ni cuántos aminoácidos se unían para formarlas. Era vital conocer su composición para lograr entender cómo funcionaban. Los aminoácidos son como eslabones: se unen unos con otros para formar largas cadenas de, incluso, miles de aminoácidos. Fue finalmente en 1952 cuando se logró descifrar la secuencia de la primera proteína, lo cual confirmó que cada una tenía una composición específica que le permitía llevar a cabo un determinado papel dentro de la célula.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> La proteína cuya secuencia de aminoácidos fue descubierta por primera vez fue la insulina. En el caso de la insulina no son una, sino dos las cadenas de aminoácidos que se unen para formarla. Este trabajo lo hizo Frederick Sanger entre 1951 y 1952 en el Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad de Cambridge. Debido a este avance en la ciencia, Sanger ganó el Premio Nobel de Química en 1958 por su "trabajo sobre la estructura de las proteínas, especialmente por aquel de la insulina". Años después, el mismo Sanger ganaría de nuevo el Premio Nobel de Química.

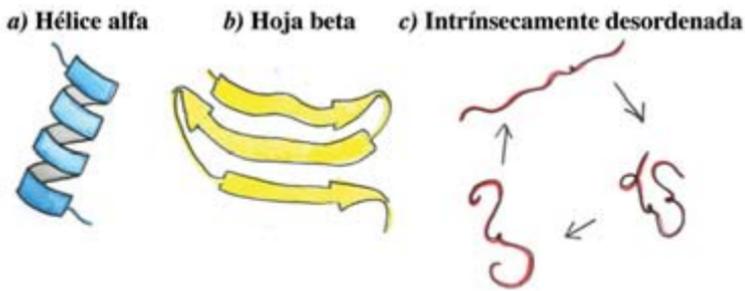


FIGURA B.2. Estructuras básicas de los aminoácidos. En muchas ocasiones los aminoácidos se juntan unos con otros para plegarse y formar a) hélices alfa o b) hojas beta. No obstante, muchos se mantienen desordenados, dinámicos, cambiando todo el tiempo de forma, como el agua de un río (c).

Para llevar a cabo su función, en muchas ocasiones, estas cadenas adquieren una estructura, se pliegan como si fueran figuras de origami, aunque en este caso estas figuras miden tan sólo unos cuantos ángstroms. Una de las estructuras más comunes son las hélices alfa, que podrían recordarle a alguien una serpiente, y también existen las hojas beta, como se puede ver en la figura B.2. Estos motivos son la base para formar las distintas proteínas, uniéndose unos con otros para darle estructura y, por lo tanto, función a una determinada proteína, lo cual es una verdad a medias. Muchos aminoácidos, alrededor de la tercera parte, nunca se pliegan. Se dice que son “intrínsecamente desordenados” pues se mantienen flexibles como un espagueti, y así es como deben de mantenerse para llevar a cabo su función, como el látigo de la proteína ANP32a del que hablamos en la primera parte de este libro.

Dependiendo de su función, cada proteína trabaja de una forma diferente. Sin embargo, veamos cómo funciona por lo menos una proteína: la insulina. La diabetes es un gran pro-

ca en 1980, pero esta vez “por el desarrollo de un método para determinar la secuencia del código de las cadenas de ADN”. El mismo método en esencia se utilizó años después para determinar el genoma humano por primera vez.

blema médico, pero no es reciente. Es por eso que la insulina, una proteína que controla la concentración de azúcar en sangre, fue una de las primeras que se aprendió a purificar y comercializar con fines médicos. Una de las razones por las cuales fue la primera proteína cuya secuencia de aminoácidos se determinó fue porque ya se podía producir en estado puro.

La insulina es una proteína que funciona como hormona, un tipo de proteína cuya función es transmitir un mensaje para coordinar a las distintas células y órganos de nuestro cuerpo. La insulina es liberada por el páncreas en la sangre, y específicamente lleva el mensaje de que el azúcar debe ser absorbida y almacenada en células musculares y del tejido graso. Estas células tienen en su superficie otras proteínas, los “receptores de insulina”, que reconocen de manera determinada la

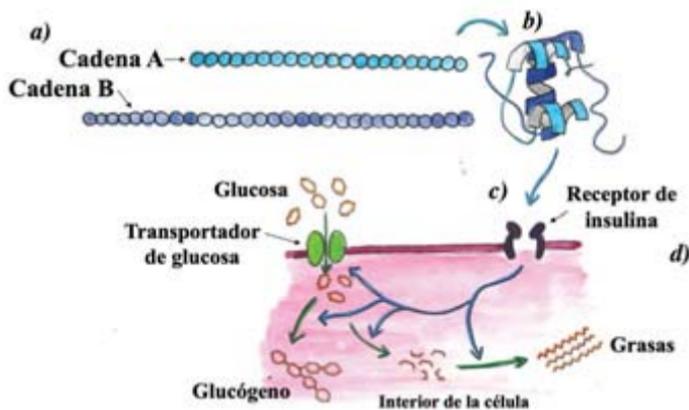


FIGURA B.3. Mecanismo de acción de la insulina. a) La insulina está formada por 51 aminoácidos divididos en dos cadenas: la cadena A tiene 21 aminoácidos y la cadena B tiene 30. b) Varios de los aminoácidos de sus cadenas se pliegan para formar hélices alfa de una estructura definida, mientras que varios se quedan desordenados. c) Al entrar en contacto con su receptor, d) se manda a la membrana de la célula otra proteína, cuya función es específicamente transportar glucosa al interior de la célula para producir glucógeno y grasas.

secuencia de sus aminoácidos y la forma en la que está plegada la insulina.

Así como la llave que utilizamos para abrir la puerta de nuestra casa tiene codificado en su forma el mensaje necesario para abrirla, la insulina lleva codificado en su estructura el mensaje de que se debe captar el azúcar en la sangre. Cuando la insulina se une a su receptor, la célula reacciona mandando a la membrana celular otras proteínas que se dedican a atrapar y transportar en su interior la glucosa. También se manda el mensaje de que se debe almacenarla convirtiéndola en otros compuestos como grasas o glucógeno, los cuales pueden ser después utilizados para generar energía cuando lo necesitamos.

Las proteínas son, sin lugar a dudas, fundamentales para la vida, son los nanobots que trabajan dentro y fuera de nuestras células para mantenernos vivos 24 horas al día los siete días de la semana los 365 días del año.

Durante la pandemia de covid-19 se volvió muy común en nuestra vida cotidiana oír hablar de vacunas, anticuerpos y muchos otros términos usados en la inmunología, la ciencia que estudia el sistema inmune. Tal vez no es necesario que toda la población conozca cómo se forman o funcionan los anticuerpos, probablemente basta con que todos entendamos que vamos a estar protegidos al recibir determinada vacuna. No obstante, si el lector tiene curiosidad de saber cómo funciona nuestro sistema inmune más allá del famoso “las vacunas entrenan a nuestro sistema inmune”, está en el lugar correcto. La inmunología es una ciencia muy compleja; sin embargo, las siguientes páginas tienen el objetivo de describir a grandes rasgos cómo funciona.

Nuestro sistema inmune está conformado por un ejército de células y moléculas que nos defienden de parásitos, virus, bacterias y muchas otras sustancias extrañas que podrían llegar a ser dañinas.<sup>1</sup> Este ejército tiene dos estrategias para enfrentar a todos esos patógenos.

<sup>1</sup> En realidad, no somos los únicos seres vivos que tienen un sistema inmune, pues hasta las bacterias tienen uno que les ayuda a combatir infecciones virales. Efectivamente, hay virus que se especializan en infectar bacterias. A este tipo de virus se les llama *bacteriófagos*. Dado que cada vez es más común encontrar bacterias resistentes a muchos antibióticos, en los últimos años los bacteriófagos se estudian cada vez más por su potencial para luchar contra infecciones bacterianas. De hecho,

La primera estrategia es la llamada *inmunidad innata*.

Ésta es nuestra primera línea de defensa. Se le llama así porque la tenemos desde que nacemos y se caracteriza por actuar rápidamente, porque ya está lista, ya está “preprogramada” en nuestro genoma para hacerles frente a una amplia variedad de patógenos. La inmunidad innata está compuesta de barreras físicas como la piel o el moco (las cuales les impiden la entrada a nuestro organismo a agentes extraños) y también de barreras químicas como el ácido gástrico o las lágrimas de los ojos.<sup>2</sup>

Distintos tipos de células también son parte de la inmunidad innata. Estas células producen una serie de proteínas que funcionan como “sensores” encargados de detectar moléculas que se encuentran por lo común en patógenos y en células infectadas por ellos. Estos sensores moleculares detectan, por ejemplo, azúcares que sólo se encuentran en la superficie de bacterias, o también ARN o ADN específicamente de origen viral o bacteriano.<sup>3</sup> Los científicos han llamado a estas proteínas que

en países como Rusia, Polonia y Georgia han sido utilizados desde hace décadas para tratar distintas infecciones, y más recientemente en los Estados Unidos se están probando para tratar bacterias super resistentes como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

<sup>2</sup> Las lágrimas, la saliva y la leche materna contienen una proteína llamada *lisozima*, cuya función es matar bacterias. Específicamente, la lisozima rompe la pared bacteriana, así que se quedan sin esta estructura que las delimita y protege del medio que las rodea. La penicilina también ataca la pared bacteriana, pero en lugar de romperla evita que se forme. Se parece estructuralmente a uno de los “ladrillos” con los cuales las bacterias forman su pared bacteriana, y es así como confunde y descompone a una de las proteínas bacterianas que se encargan de construir esta pared.

<sup>3</sup> El primer receptor de reconocimiento de patrón fue descubierto en 1985, cuando Christiane Nüsslein-Volhard y Eric Wieschaus se encontraban estudiando el desarrollo embrional de la mosca de la fruta (ambos ganaron el Premio Nobel de Medicina en 1995). A aquel primer receptor descubierto se le llamó *toll*, y en 1996 Jules Hoffmann observó que desempeñaba un papel en la inmunidad innata de la mosca, específicamente en la respuesta contra la infección por hongos. Hoffmann también ganaría el Premio Nobel de Medicina, pero en 2011. En la actualidad, se han descubierto diversos tipos de receptor *toll*, cada uno encargado de sensar un tipo de molécula extraña distinta. Por ejemplo, los receptores *toll* tipo 7 y 8 son los encargados de detectar el ARN viral.

Se le llamó *toll* al primer receptor de reconocimiento de patrón por la exclamación de Christiane “*Das ist ja toll*”, que se podría traducir del alemán como “es genial” al castellano, o “qué chingón” en algunas zonas de la Ciudad de México.

funcionan como sensores “receptores de reconocimiento de patrón”. Los genes necesarios para producir estas proteínas ya se encuentran codificados en nuestro genoma, y es por eso que tenemos codificada la inmunidad innata desde que nacemos.

A las células del sistema inmune que producen estos sensores se les llama células “centinela”. Por ejemplo, los macrófagos y las células dendríticas son dos tipos de células centinela del sistema inmune que se encuentran en prácticamente todo tipo de tejido, listas para detectar a cualquier patógeno que llegue a entrar a nuestro cuerpo. Después de que identifican a un patógeno, estas células son capaces de tragárselo y digerirlo.

No todas las células que forman parte de la inmunidad innata atacan directamente a los patógenos como lo hacen los macrófagos o las células dendríticas. Por ejemplo, las células “asesinas naturales” se encargan de detectar células infectadas por virus, a las cuales se acercan y liberan una proteína llamada *perforina*. Como su nombre indica, la perforina se inserta en la membrana celular y forma poros a través de los cuales pasan proteínas llamadas *granzimas*, que les ordenan a las células infectadas autodestruirse, y con ellas a las partículas virales que pudieran tener dentro en un proceso llamado *apoptosis*.<sup>4</sup>

La inflamación también es una respuesta que es parte de la inmunidad innata. La inflamación, además de aumentar el diámetro de los vasos sanguíneos, también atrae a distintas células del sistema inmune que ayudan a remover patógenos y células muertas para después reparar el tejido afectado. Gracias a la vasodilatación todas estas células y distintas sustancias químicas pueden llegar rápidamente al tejido dañado. Cuando, por ejemplo, nos golpeamos o tenemos una infección, las célu-

<sup>4</sup> La apoptosis, también llamada “muerte celular programada”, desempeña un papel importante no sólo durante el control de infecciones. También es parte del equilibrio normal de cualquier organismo para mantener el número indicado de células en cada tejido. Millones de nuestras células mueren y nacen todos los días; la desregulación de este equilibrio se presenta en muchas enfermedades, como el cáncer. El descubrimiento de la apoptosis les valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2002 a Sydney Brenner, Robert Horvitz y John Sulston.

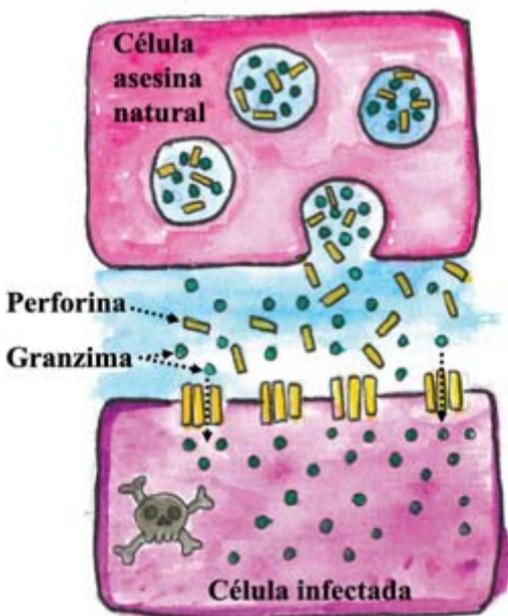


FIGURA C.1. *Las células asesinas naturales en acción. Las células asesinas naturales le mandan el mensaje a una célula infectada de que se autodestruya a través de poros formados por la perforina. En la apoptosis, una célula genera moléculas que degradan su ADN, su ARN y en general todas sus proteínas indiscriminadamente.*

las heridas liberan una serie de proteínas llamadas *citocinas*, a través de las cuales se manda el mensaje de que hay problemas. Es a través de las citocinas como se comunican las distintas células de nuestro sistema inmune y se puede modular su respuesta; son algo así como palomas mensajeras. Existen varios tipos de citocinas y cada una manda un tipo de mensaje. Por ejemplo, la llamada *interleucina 2* (IL-2) lleva el mensaje de que se tienen que producir distintas células del sistema inmune como las asesinas naturales. La IL-6 activa la respuesta inflamatoria, mientras que la IL-10 tiene el efecto opuesto: es una interleucina antiinflamatoria.

Otra tarea de la inmunidad innata es la activación de la segunda línea de defensa: la *inmunidad adaptativa*.

La inmunidad adaptativa no está preprogramada como la inmunidad innata. Es decir, la información genética necesaria para producir las proteínas que detectarán y ayudarán a combatir con alta especificidad a un nuevo patógeno, los famosos anticuerpos, no se encuentra codificada en nuestro genoma. Mediante la inmunidad adaptativa nuestro cuerpo aprende a reconocer y recordar aquellos patógenos con los cuales se ha encontrado. Es por eso que la inmunidad adaptativa es la base de la vacunación.

Para entender cómo funciona la inmunidad adaptativa es buena idea regresar a ver lo que ocurre con un patógeno que fue tragado por una célula dendrítica o un macrófago. Una vez que se tragaron una bacteria o un virus, estas células lo digieren, cortando en pedacitos a las proteínas que los forman. Esto lo hacen dentro de un organelo celular especial llamado lisosoma. Los lisosomas tienen características parecidas a nuestro estómago, también son ácidos y se encargan de digerir proteínas, azúcares, lípidos, etcétera.

A continuación, ocurre algo fundamental que le ayudará a recordar a nuestro sistema inmune aquel patógeno. Estos “pedacitos de patógeno” digeridos en el lisosoma son cargados en una proteína que funciona algo así como un “pedestal” y son llevados a la superficie de la célula dendrítica.<sup>5</sup> Una vez en la superficie, este pedestal le presenta a la comunidad de células del sistema inmune el pedacito de patógeno y también les indica lo que es: una molécula contra la cual hay que iniciar una res-

<sup>5</sup> La proteína que funciona como “pedestal molecular” tiene nombre: complejo mayor de histocompatibilidad (СМН). La presentación de un antígeno está, por supuesto, muy bien regulada. Cuando llegan a darse errores, nuestro sistema inmune puede equivocarse y terminar atacando a nuestras propias células, produciendo enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, mutaciones en el gen que produce el СМН clase II son las responsables, en buena medida, de que se ataquen nuestras propias células pancreáticas (células beta), las cuales son las que producen insulina. Este “fuego amigo” tiene como resultado la diabetes tipo 1.

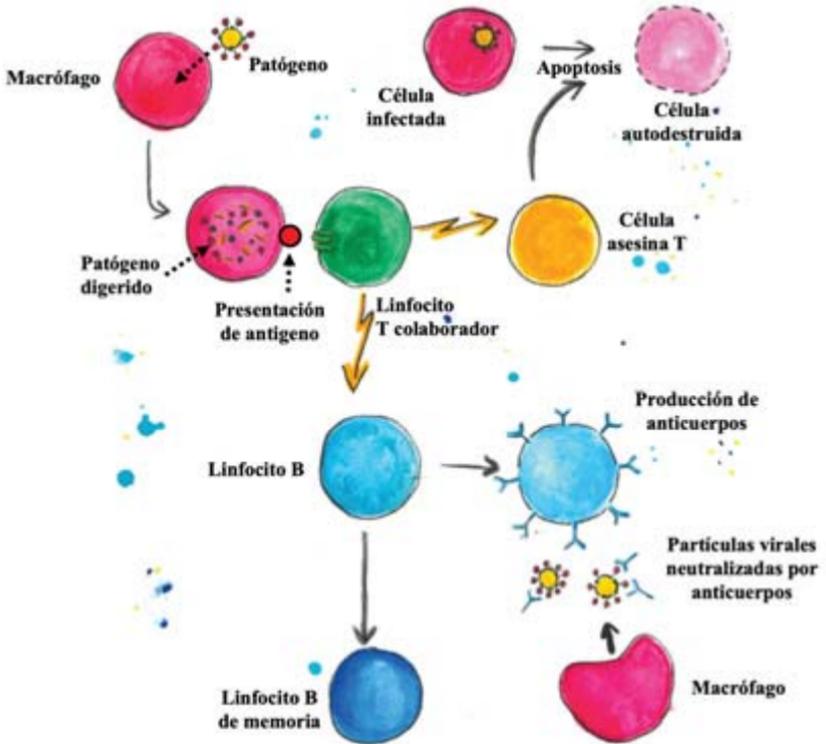


FIGURA C.2. Esquema de la inmunidad adaptativa. A diferencia de la inmunidad innata, la adaptativa (también llamada adquirida) es altamente específica y va dirigida contra los patógenos que nos hemos encontrado. Los linfocitos T y B son los que llevan a cabo las tareas más importantes, como el contraataque llevado a cabo por células como las asesinas naturales T y la producción de anticuerpos respectivamente. En general, las células T atacan a células infectadas y las B atacan a patógenos fuera de las células.

puesta inmune. A este pedacito de patógeno que desencadena una respuesta inmune adaptativa se le llama en inmunología *antígeno*.<sup>6</sup>

La presentación del antígeno activa otro tipo de células llamadas *linfocitos T colaboradores*, a los cuales se les ha llegado a llamar los comandantes del sistema inmune, porque son los que se encargan de organizar la respuesta inmune adaptativa. La importancia de este tipo de células se hace evidente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este virus ataca específicamente a los linfocitos T colaboradores, y como resultado su sistema inmune deja de ser capaz de montar una respuesta inmune incluso contra aquellos virus o bacterias que regularmente no representan un problema, por lo que se producen infecciones oportunistas.

Los linfocitos T colaboradores organizan diversos tipos de ataques para contrarrestar a un patógeno. Por ejemplo, activan unas células llamadas asesinas T, las cuales, muy al estilo de las células “asesinas naturales”, también atacan a células infectadas provocando que se destruyan a sí mismas junto con el patógeno que tienen dentro. No obstante, existe una gran diferencia entre las dos. Debido a la presentación del antígeno, las asesinas T ya aprendieron a reconocer específicamente a las células infectadas por el patógeno invasor.

Los linfocitos T colaboradores también ayudan a activar otras células llamadas linfocitos B, los cuales producen un tipo de proteínas muy importantes y famosas: los anticuerpos. Los

<sup>6</sup> En la famosa prueba de “antígenos” para detectar una infección por covid-19, lo que se hace es detectar la nucleoproteína del virus, aprovechando que ésta es la proteína viral que se produce más abundantemente durante la infección. La muestra del paciente primero se trata con una solución que rompe las partículas virales para liberar su interior; ahí es donde está la nucleoproteína. Unas gotitas de esta solución se agregan a una tira que contiene anticuerpos que reconocen específicamente la nucleoproteína. Estos anticuerpos, a su vez, están unidos a alguna molécula que les da color para poder ser observados a simple vista. Con este fin, por lo regular se usan nanopartículas de oro coloidal, las cuales tienen una coloración rojiza. De ahí viene la tirita que se observa si somos positivos a la infección por SARS-COV-2.

anticuerpos poseen la genial característica de que reconocen con una alta especificidad a un determinado patógeno. Tienen diversos modos de acción para detener y atacar a un patógeno. Por ejemplo, un anticuerpo que reconoce la proteína S de la superficie del SARS-COV-2, al unirse a ella bloquea las partículas virales e impide que se una a una nueva célula y la infecte. Los anticuerpos también aglutinan a las bacterias o partículas virales que se encuentran; esto ayuda a que otras células del sistema inmune como los macrófagos las engullan y después las digieran más fácilmente.

Sin lugar a dudas los anticuerpos son uno de los agentes más potentes que tiene nuestro sistema inmune para neutralizar un patógeno. ¿Cómo puede nuestro sistema inmune formar un anticuerpo específico contra un determinado patógeno? Nuestro sistema inmune no se anda con juegos.

Así que utiliza la fuerza bruta para reconocer a todo invasor.

Como nuestro sistema inmune no sabe con qué patógenos nos vamos a encontrar en el futuro, lo que hace es producir billones y billones de células B que patrullan nuestro cuerpo, y cada una de estas billones de células porta en su superficie un anticuerpo distinto capaz de reconocer a un antígeno específico. Mediante esta diversidad de anticuerpos nuestro sistema inmune se asegura de que por lo menos uno de ellos pueda llegar a reconocer cualquier patógeno que quiera infectarnos. Una vez que el anticuerpo de una determinada célula B se encuentra con un patógeno que reconoce, esta célula se empieza a dividir muchísimas veces hasta formar un ejército de clones que producen y liberan exactamente el mismo anticuerpo.

No todas las células B que fueron activadas por la presencia del patógeno se dedican a la producción de anticuerpos para atacar de inmediato. Algunas entran en un estado de latencia, a la espera de que si en el futuro el mismo patógeno llega a querer atacarnos de nuevo, lo reconocerán y atacarán al instante mediante la formación de anticuerpos. A estas células se les llama células B de memoria, y es gracias a ellas que si llegamos a

superar una infección exitosamente, la siguiente vez que nos ataque el mismo patógeno la infección será más leve.

Todas las vacunas de una u otra forma lo que hacen es presentarnos partes del patógeno contra el que queremos activar una respuesta inmune adaptativa. Por ejemplo, algunas vacunas contienen al microbio inactivado mediante agentes químicos, calor o radiación para que no sea infeccioso, como aquellas con-

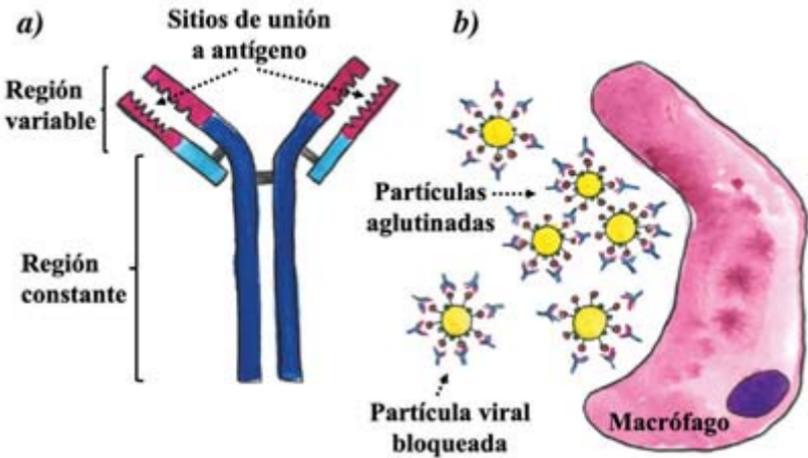


FIGURA C.3. *Arquitectura y mecanismo de acción de los anticuerpos.* a) Los anticuerpos son unas proteínas con forma de “Y”, las cuales en su punta tienen una región que reconoce y se une específicamente a un antígeno. La secuencia de aminoácidos de la región localizada en la punta, llamada región variable, cambia de un anticuerpo a otro, lo que le permite a cada uno reconocer un antígeno distinto. b) Los anticuerpos actúan de diversas formas. Por ejemplo, cuando se unen a partículas virales, bloquean e impiden que interactúen con la superficie de una nueva célula, lo cual previene su infección. La unión de anticuerpos también provoca la aglutinación del patógeno, lo cual facilita el trabajo de varias células del sistema inmune como los macrófagos. Para ellos es mejor tragarse a varios patógenos de un solo bocado que hacerlo uno por uno.

tra la poliomielitis o la rabia. Otras vacunas nos presentan tan sólo alguna proteína de la superficie del patógeno, como las vacunas contra la hepatitis B, el virus del papiloma humano, la influenza y el SARS-COV-2. Las vacunas también pueden ir dirigidas contra alguna toxina que produzca el patógeno, como aquellas contra el tétanos y la difteria.

*ADN*: abreviación de ácido desoxirribonucleico, la molécula que almacena la información genética necesaria para dirigir la construcción de otros componentes de la célula, como el ARN y las proteínas.

*aminoácido*: es la molécula que al unirse con otras de su tipo forman las proteínas, como los eslabones de una cadena.

*anticuerpo*: es un tipo de proteína utilizada por el sistema inmune para identificar sustancias extrañas como virus o bacterias.

*ántrax*: enfermedad subcutánea grave ocasionada por la bacteria *Bacillus anthracis*.

*ARN*: abreviación de ácido ribonucleico, molécula que al igual que el ADN también puede almacenar información. Constituye el material genético de algunos virus como la influenza o el SARS-COV-2.

*ARN mensajero*: es el tipo de ARN que transfiere la información contenida en el ADN para dirigir el orden con el que los aminoácidos se deben unir para formar cierta proteína. Funciona como la plantilla.

*bacteria*: organismo microscópico que no tiene núcleo. Las bacterias miden regularmente entre 0.5 y 5 micrómetros y existen de distintas formas, como esferas, barras, etcétera.

*citocina*: es un tipo de proteína que transmite un mensaje; se

- encarga de regular la función de las células a las cuales está dirigido el mensaje.
- cólera*: enfermedad intestinal ocasionada por la bacteria *Vibrio cholerae*, la cual produce diarrea y deshidratación.
- cromosoma*: es la estructura en la cual se empaqueta el ADN ayudado por proteínas dentro del núcleo de una célula. Los humanos tenemos por ejemplo 23 pares de cromosomas distintos.
- ébola*: enfermedad viral con alta tasa de mortalidad que produce fiebre, náuseas, diarrea, así como fallo renal y hepático.
- enzima*: proteína especializada en controlar las reacciones químicas de un organismo.
- epidemia*: es una enfermedad que se propaga entre la población rápidamente, por lo regular de forma inesperada.
- epidemiología*: es la rama de la ciencia encargada del estudio de la distribución y frecuencia de las enfermedades que ocurren en la población.
- evolución*: es el proceso biológico por el cual las distintas especies cambian de generación en generación mediante cambios en su genoma.
- expresión genética*: es el proceso mediante el cual la información contenida en un gen es usada para producir ARN, el cual es luego usado para codificar proteínas.
- gen*: es la unidad de información heredable que al expresarse codifica para una proteína.
- genoma*: es el total de la información genética (ADN o ARN) que contiene un organismo.
- mamífero*: clase de vertebrados (a la cual pertenecemos) que tienen glándulas mamarias, las cuales producen leche para alimentar a sus crías.
- membrana celular*: es una capa de lípidos que delimita a la célula; separa el interior de la célula del exterior.
- metabolismo*: es el conjunto de los procesos que convierten la energía de un organismo, como la utilización de la glucosa.
- mutación*: es el cambio en el material genético de un organismo.

*neumonía*: infección en los pulmones, en el interior de los alvéolos, que provoca inflamación y dolor.

*pandemia*: es una enfermedad infecciosa que se ha propagado por una región geográfica muy grande, como lo pueden ser varios continentes.

*permafrost*: es el suelo permanentemente congelado que puede ser encontrado en la tundra y otras regiones muy frías, por ejemplo de Siberia, Alaska, Canadá, etcétera.

*peste porcina*: enfermedad viral ocasionada por el *Pestivirus C* que afecta tanto a cerdos domésticos como salvajes y que tiene una alta tasa de mortalidad.

*polimerasa*: es un tipo de enzima que acelera la reacción mediante la cual se forman nuevas copias de ADN o ARN.

*proteína*: es un tipo de molécula formada de aminoácidos, que debido a su diversa composición puede llevar a cabo distintas funciones químicas, estructurales, etc. Es el producto de la expresión de un gen.

*salmonela*: género bacteriano que produce infecciones que afectan el tubo digestivo. Se contrae por lo regular debido a la ingestión de alimentos contaminados.

*sarampión*: enfermedad infecciosa muy contagiosa frecuente especialmente en niños, caracterizada por la aparición de sarpullido, diarrea, fiebre e incluso la muerte.

*selección natural*: es uno de los mecanismos básicos de la evolución mediante el cual los organismos mejor adaptados transmiten sus rasgos a las generaciones siguientes.

*viruela*: enfermedad infecciosa con una tasa de mortalidad de alrededor de 30% ocasionada por el *Variola virus*. El último caso reportado ocurrió en 1977.

*virus*: es un agente infeccioso que sólo se puede replicar dentro de las células de otro organismo.

*VIH*: abreviación de virus de la inmunodeficiencia humana, un virus perteneciente al género de los *Lentivirus* que produce el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).



- Acuña Soto, Rodolfo, *et al.*, “A perspective on the 2009 A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> influenza pandemic in Mexico”, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(1): 223-238, 2011.
- Andrewes, Christopher, “Richard Edwin Shope 1901-1966. A biographical memoir”, *National Academy of Sciences*, 50: 352-375, 1979.
- Baize, Sylvain, *et al.*, “Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea”, *New England Journal of Medicine*, 371(15): 1418-1425, 2014.
- Barry, John M., *The Great Influenza. The Story of the Deadliest Pandemic in History*, Penguin Books, Nueva York, 2004.
- Bayarri Olmos, Rafael, *et al.*, “The SARS-COV-2 Y453F mink variant displays a pronounced increase in ACE-2 affinity but does not challenge antibody neutralization”, *Journal of Biological Chemistry*, 296, 2021, DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100536.
- Bernal, J. L., *et al.*, “Effectiveness of covid-19 vaccines against the B.1.617.2 variant”, *New England Journal of Medicine*, 385: 585-594, 2021.
- Blevins, Steve M., y Michael S. Bronze, “Robert Koch and the ‘golden age’ of Bacteriology”, *International Journal of Infectious Diseases*, 14(9): e744-e751, 2010.
- Boni, Maciej F., *et al.*, “Evolutionary origins of the SARS-COV-2 sarbecovirus lineage responsible for the covid-19 pandemic”, *Nature Microbiology*, 5(11): 1408-1417, 2020.

- Bootsma, Martin C. J., y Neil M. Ferguson, “The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104(18): 7588-7593, 2007.
- Bosch, F. X., *et al.*, “Proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinins: primary structure of the connecting peptide between HA1 and HA2 determines proteolytic cleavability and pathogenicity of avian influenza viruses”, *Virology*, 113(2): 725-735, 1981.
- Brandes, Nadav, y Michal Linial, “Giant viruses—big surprises”, *Viruses*, 11(5): 404, 2019.
- Camacho Zarco, Aldo R., *et al.*, “Molecular basis of host-adaptation interactions between influenza virus polymerase PB2 subunit and ANP32A”, *Nature Communications*, 11(1): 3656, 2020.
- , *et al.*, “Multivalent dynamic colocalization of avian influenza polymerase and nucleoprotein by intrinsically disordered ANP32A reveals the molecular basis of human adaptation”, *Journal of the American Chemical Society*, 145(38): 20985-21001, 2023.
- Cao, Yunlong, *et al.*, “Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies”, *Nature*, 602(7898): 657-663, 2022.
- Carabelli, Alessandro M., *et al.*, “SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness”, *Nature Reviews. Microbiology*, 21(3): 162-177, 2023.
- Carlson, C. J., *et al.*, “Climate change increases cross-species viral transmission risk”, *Nature*, 607(7914): 555-562, 2022.
- Carrique, Loïc, *et al.*, “Host ANP32A mediates the assembly of the influenza virus replicase”, *Nature*, 587(7835): 638-643, 2020.
- Cevik, Muge, *et al.*, “SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis”, *The Lancet Microbe*, 2(1): e13-e22, 2021.

- Chan, Jasper Fuk-Woo, *et al.*, “A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster”, *Lancet*, 395(10223): 514-523, 2020.
- Chandrasekaran, Aarthi, *et al.*, “Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin”, *Nature Biotechnology*, 26(1): 107-113, 2008.
- Cheng, Vincent C. C., *et al.*, “Clinical management and infection control of SAR: lessons learned”, *Antiviral Research*, 100 (2): 407-419, 2013.
- Choi, Bina, *et al.*, “Persistence and evolution of SARS-COV-2 in an immunocompromised host”, *New England Journal of Medicine*, 383(23): 2291-2293, 2020.
- Chou, Janet, *et al.*, “Immunology of SARS-COV-2 infection in children”, *Nature Immunology*, 23(2): 177-185, 2022.
- Clarke, Gerard, *et al.*, “Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ”, *Molecular Endocrinology*, 28(8): 1221-1238.
- Coutard, B., *et al.*, “The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-ncov contains a furin-like cleavage site absent in cov of the same clade”, *Antiviral Research*, 176: 104742, 2020.
- Covid-19 Excess Mortality Collaborators, “Estimating excess mortality due to the covid-19 pandemic: a systematic analysis of covid-19-related mortality, 2020-2021”, *Lancet*, 399(10334): 1513-1536, 2022.
- Crits-Christoph, Alex, *et al.*, “Genetic evidence of susceptible wildlife in SARS-COV-2 positive samples at the Huanan wholesale seafood market, Wuhan: Analysis and interpretation of data released by the Chinese Center for Disease Control”, *Zenodo*, 20 de marzo de 2023, DOI: 10.5281/zenodo.7754298.
- Crosby, Alfred W., *Ecological imperialism: the biological expansion of Europe 900-1900*, Cambridge University Press, Cambridge [Reino Unido], 1986.

- Dobyns, Henry F., "Disease transfer at contact", *Annual Review of Anthropology*, 22: 273-291, 1993.
- Douglas, Jordan, "The deadliest flu: The complete story of the discovery and reconstruction of the 1918 pandemic virus", *Centers of Disease Control and Prevention*, 2019. Disponible en línea: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/reconstruction-1918-virus.html>.
- Eguia, Rachel T., *et al.*, "A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity", *Public Library of Science Pathogens*, 17(4): e1009453, 2021.
- Epps, Heather L. van, "Influenza: exposing the true killer", *Journal of Experimental Medicine*, 203(4): 803, 2006.
- Fajgenbaum, David C., y Carl H. June, "Cytokine storm", *New England Journal of Medicine*, 383(23): 2255-2273, 2020.
- Ferguson, N. M., *et al.*, *Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce Covid-19 Mortality and Healthcare Demand*, Imperial College London, 2020. Disponible en <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>. DOI: <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77482>
- Forni, Diego, *et al.*, "Molecular evolution of human coronavirus genomes", *Trends in Microbiology*, 25(1): 35-48, 2017.
- Gamblin, S. J., *et al.*, "The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin", *Science*, 303(5665): 1838-1842, 2004.
- Ge, Xing-Yi, *et al.*, "Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft", *Virologica Sinica*, 31(1): 31-40, 2016.
- Gozzi, Nicolò, *et al.*, "Estimating the impact of covid-19 vaccine inequities: a modeling study", *Nature Communications*, 14(1): 1-10, 3272, 2023.
- Guan, Y., "Isolation and characterization of viruses related to the SAR coronavirus from animals in Southern China", *Science*, 302(5643): 276-278, 2003.

- Hatchett, Richard J., *et al.*, “Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104(18): 7582-7587, 2007.
- Hatta, M., *et al.*, “Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses”, *Science*, 293(5536): 1840-1842, 2001.
- Hendrix, R. W., *et al.*, “Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: All the world’s a phage”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 96(5): 2192-2197, 1999.
- Hilgenfeld, Rolf, y Malik Peiris, “From SAR to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses”, *Antiviral Research*, 100(1): 286-295, 2013.
- Horscroft, James A., *et al.*, “Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 114(24): 6382-6387, 2017.
- Hu, Ben, *et al.*, “Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insight into the origin of SARS coronavirus”, *Public Library of Science Pathogens*, 13(11): e1006698, 2017.
- Huremović, D., “Brief history of pandemics (pandemics throughout history)”, en *Psychiatry of Pandemics*, D. Huremović (ed.), Springer, Cham, 2019, pp. 7-35.
- Immel, Alexander, *et al.*, “Analysis of genomic DNA from medieval plague victims suggests long-term effect of *Yersinia pestis* on human immunity genes”, *Molecular Biology and Evolution*, 38(10): 4059-4076, 2021.
- Irving, Aaron T., *et al.*, “Lessons from the host defences of bats, a unique reservoir”, *Nature*, 589: 363-370, 2021.
- Jackson, Cody B., *et al.*, “Mechanisms of SARS-COV-2 entry into cells”, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1): 3-20, 2022.
- Johnson, N., y J. Müller, “Updating the accounts: Global mortality of the Spanish influenza pandemic”, *Bulletin of the History of Medicine*, 76(1): 105-115, 2002.

- Karesh, William B., *et al.*, “Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories”, *Lancet*, 380(9857): 1936-1945, 2012.
- Karikó, Katalin, Michael Buckstein, Houping Ni y Drew Weissman, “Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA”, *Immunity*, 23(2): 165-175, 2005.
- Karikó, Katalin, Hiromi Muramatsu, János Ludwig y Drew Weissman, “Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation, and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA”, *Nucleic Acids Research*, 39(21): e142, 2011, DOI: 10.1093/nar/gkr695.
- Kash, John C., *et al.*, “Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus”, *Nature*, 443(7111): 578-581, 2006.
- Klein, Sabra L., *et al.*, “Sex differences in immune responses”, *Nature Reviews Immunology*, 16(10): 626-638, 2016.
- Klunk, Jennifer, *et al.*, “Evolution of immune genes is associated with the black death”, *Nature*, 611(7935): 312-319, 2022.
- Kobasa, Darwyn, *et al.*, “Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus”, *Nature*, 445(7125): 319-323, 2007.
- Kolata, Gina, *Flu: The Story of the Great Influenza Pandemic of 1918 and the Search for the Virus that Caused It*, Touchstone, Nueva York, 2001.
- Koonin, Eugene V., y William Martin, “On the origin of genomes and cells within inorganic compartments”, *Trends in Genetics*, 21(12): 647-654, 2005.
- Krammer, Florian, *et al.*, “Influenza”, *Nature Reviews Disease Primers*, 4(3): 2018.
- Krammer, Florian, y Stacey Schultz-Cherry, “We need to keep an eye on avian influenza”, *Nature Reviews Immunology*, 23: 267-268, 2023.
- Kremsner, Peter G., *et al.*, “Efficacy and safety of the cvncov SARS-COV-2 mRNA vaccine candidate in ten countries in

- Europe and Latin America (HERALD): a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 2b/3 trial”, *Lancet Infectious Diseases*, 22(3): 329-340, 2022.
- Lavezzo, Enrico, *et al.*, “Suppression of a SARS-COV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo’”, *Nature*, 584: 425-429, 2020.
- Lewis, Paul A., y Richard E. Shope, “Swine influenza: II. A hemophilic bacillus from the respiratory tract of infected swine”, *Journal of Experimental Medicine*, 54(3): 361-371, 1931.
- Li, Baisheng, *et al.*, “Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-COV-2 Delta variant”, *Nature Communications*, 13: 460, 2022.
- Liu, Runxia, *et al.*, “Influenza D virus”, *Current Opinion in Virology*, 44: 154-161, 2020.
- Liu, William J., *et al.*, “Surveillance of SARS-COV-2 at the Huanan seafood market”, *Nature*, 631: 402-408, 2023, DOI: 10.1038/s41586-023-06043-2.
- Liu, Yinghui, *et al.*, “Functional and genetic analysis of viral receptor ACE2 orthologs reveals a broad potential host range of SARS-COV-2”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 118(12): e2025373118, 2021.
- Long, Jason S., *et al.*, “Species difference in ANP32A underlies influenza A virus polymerase host restriction”, *Nature*, 529: 101-104, 2016.
- Lu, X., *et al.*, “SARS-COV-2 infection in children”, *The New England Journal of Medicine*, 382(17): 1663-1665, 2020.
- Lubinski, H., “Statistische Betrachtungen zur Grippepandemie in Breslau 1918-22”, *Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, 91: 372-383, 1923-1924.
- Malvido, Elsa, *La población, siglos XVI al XX*, UNAM, México, 2006.
- Márquez Morfín, Lourdes, y América Molina del Villar, “El otoño de 1918: las repercusiones de la pandemia de gripe en la ciudad de México”, *Desacatos*, 32: 121-144, enero-abril, 2010.
- Mehle, Andrew, y Jennifer A. Doudna, “Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans”,

- Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 106(50): 21312-21316, 2009.
- Mena, Ignacio, *et al.*, “Origins of the 2009 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> influenza pandemic in swine in Mexico”, *eLife*, 5: e16777, 2016.
- Olitsky, Peter K., y Frederick L. Gates, “Experimental studies of the nasopharyngeal secretions from influenza patients: II. Filterability and resistance to glycerol”, *Journal of Experimental Medicine*, 33(3): 361-372, 1921.
- , “Experimental studies of the nasopharyngeal secretions from influenza patients: IV. Anaerobic cultivation”, *Journal of Experimental Medicine*, 33(6): 713-729, 1921.
- Oude Munnink, Bas B., *et al.*, “Transmission of SARS-COV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans”, *Science*, 371(6525): 172-177, 2021.
- Oxford, John S., y Douglas Gill, “Unanswered questions about the 1918 influenza pandemic: origin, pathology, and the virus itself”, *Lancet Infectious Diseases*, 18(11): e348-e354, 2018.
- Pallesen, Jesper, *et al.*, “Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-COV spike antigen”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 114(35): e7348-e7357, 2017.
- Patterson, K. D., y G. F. Pyle, “The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic”, *Bulletin of the History of Medicine*, 65(1): 4-21, 1991.
- Peckham, Hannah, *et al.*, “Male sex identified by global covid-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission”, *Nature Communications*, 11(1): 6317, 2020.
- Peiris, Joseph Sriyal Malik, *et al.*, “Re-emergence of fatal human influenza A subtype H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> disease”, *Lancet*, 363: 617-619, 2004.
- , “Innate immune responses to influenza A H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>: friend or foe?”, *Trends in Immunology*, 30(12): 574-584, 2009.
- Polack, Fernando P., *et al.*, “Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine”, *New England Journal of Medicine*, 383(27): 2603-2615, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

- Price-Smith, Andrew T., *Contagion and Chaos: Disease, Ecology, and National Security in the Era of Globalization*, MIT Press, Cambridge [Massachusetts], 2009.
- Puryear, Wendy, *et al.*, “Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus outbreak in New England seals, United States”, *Emerging Infectious Diseases*, 29(4): 786-791, 2023.
- Rasmussen, Angela L., y Saskia V. Popescu, “SARS-COV-2 transmission without symptoms”, *Science*, 371(6535): 1206-1207, 2021.
- Reid, Ann H., *et al.*, “Origin and evolution of the 1918 ‘Spanish’ influenza virus hemagglutinin gene”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 96(4): 1651-1656, 1999.
- Rozell, Ned, “How an Alaska village grave led to a Spanish flu breakthrough”, *Anchorage Daily News*, 22 de marzo de 2020.
- S.a., “Genomic epidemiology of SARS-COV-2 with subsampling focused globally over the past 6 months”, *Nextstrain*, 5 de marzo de 2024. Disponible en l 2024.<https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>
- S.a., “Virology: Coronaviruses”, *Nature*, 220(5168): 650, 1968.
- Sahin, Ugur, *et al.*, “Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer”, *Nature*, 547(7662): 222-226, 2017.
- Sanders, R. W., *et al.*, “Stabilization of the soluble, cleaved, trimeric form of the envelope glycoprotein complex of human immunodeficiency virus type 1”, *Journal of Virology*, 76: 8875-8889, 2002.
- Sartin, J. S., “Infectious diseases during the Civil War: The triumph of the ‘Third Army’”, *Clinical Infectious Diseases*, 16(4): 580-584, 1993.
- Seitz, Benjamin M., *et al.*, “The pandemic exposes human nature: 10 evolutionary insights”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 117(45): 27767-27776, 2020.
- Shang, Jian, *et al.*, “Cell entry mechanisms of SARS-COV-2”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 117(21): 11727-11734, 2020.

- Sheng, Zong-Mei, *et al.*, “Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(39): 16416-16421, 2011.
- Shope, Richard E., “Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology”, *Journal of Experimental Medicine*, 54(3): 373-385, 1931.
- Smith, O., *et al.*, “Ancient RNA from late Pleistocene permafrost and historical canids shows tissue-specific transcriptome survival”, *Public Library of Science Biology*, 17(7), 2019.
- Smith, Wilson, *et al.*, “A virus obtained from influenza patients”, *Lancet*, 222(5732): 66-68, 1933.
- Snow, J., *On the Mode of Communication of Cholera*, C. F. Chelfins, Londres, 1854.
- Spinney, Laura, *Pale Rider. The Spanish Flu of 1918 and How It Changed the World*, PublicAffairs, Nueva York, 2017.
- Steinman, Jonathan Baruch, *et al.*, “Reduced development of covid-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 117(40): 24620-24626, 2020.
- Stevens, James, *et al.*, “Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus”, *Science*, 303(5665): 1866-1870, 2004.
- Stray, Stephen J., y Gillian M. Air, “Apoptosis by influenza viruses correlates with efficiency of viral mRNA synthesis”, *Virus Research*, 77(1): 3-17, 2001.
- Subbarao, E. K., *et al.*, “A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range”, *Journal of Virology*, 67(4): 1761-1764, 1993.
- Summers, J. A., *et al.*, “The influenza pandemic of 1918-1919 in two remote island nations: Iceland and New Zealand”, *The New Zealand Medical Journal*, 126(1373): 74-80, 2013.
- Syed, Abdullah M., *et al.*, “Rapid assessment of SARS-CoV-2-evolved variants using virus-like particles”, *Science*, 374(6575): 1626-1632, 2021.

- Tang, Xian-Chun, *et al.*, “Identification of human neutralizing antibodies against MERS-COV and their role in virus adaptive evolution”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 111(19): e2018-e2026, 2014.
- Tarendeau, Franck, *et al.*, “Host determinant residue lysine 627 lies on the surface of a discrete, folded domain of influenza virus polymerase PB2 subunit”, *Public Library of Science Pathogens*, 4: e1000136, 2008.
- Taubenberger, Jeffery K., Ann H. Reid, A. E. Krafft *et al.*, “Initial genetic characterization of the 1918 ‘Spanish’ influenza virus”, *Science*, 275(5307): 1793-1796, 1997.
- Taubenberger, Jeffery K., Ann H. Reid, Raina M. Lourens *et al.*, “Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes”, *Nature*, 437: 889-893, 2005.
- Taubenberger, Jeffery K., Johan V. Hultin y David M. Morens, “Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context”, *Antiviral Therapy*, 12(4): 581-591, 2007.
- Taubenberger, Jeffery K., y David M. Morens, “1918 influenza: the mother of all pandemics”, *Emerging Infectious Diseases*, 12(1): 15-22, 2006.
- , “Influenza: the once and future pandemic”, *Public Health Reports*, 125(Supl. 3): 16-26, 2010.
- , “The 1918 influenza pandemic and its legacy”, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(10): a038695, 2020.
- Teijaro, John R., “Cytokine storms in infectious diseases”, *Seminars in Immunopathology*, 39(5): 501-503, 2017.
- Telenti, Amalio, *et al.*, “After the pandemic: perspectives on the future trajectory of covid-19”, *Nature*, 596: 495-504, 2021.
- Temmam, Sarah, *et al.*, “Bat coronaviruses related to SARS-cov-2 and infectious for human cells”, *Nature*, 604(7905): 330-336, 2022.
- Tooby, John, y Ledo Cosmides, “The past explains the present. Emotional adaptations and the structure of ancestral environments”, *Ethology and Sociobiology*, 11(4-5): 375-424, 1990.

- Tsui, Nancy B., *et al.*, “Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma”, *Clinical Chemistry*, 48(10): 1647-1653, 2002.
- Tumpey, Terrence M., *et al.*, “Pathogenicity and immunogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101(9): 3166-3171, 2004.
- , “Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza virus”, *Science*, 310(5745): 77-80, 2005.
- , “A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission”, *Science*, 315(5812): 655-659, 2007.
- Vågane, Ashild J., *et al.*, “Salmonella enterica genomes from victims of a major sixteenth-century epidemic in Mexico”, *Nature Ecology Evolution*, 2(3): 520-528, 2018.
- Valk, T. van der, *et al.*, “Million-year-old DNA sheds light on the genomic history of mammoths”, *Nature*, 591: 265-269, 2012.
- Vijgen, Leen, *et al.*, “Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event”, *Journal of Virology*, 79(3): 1595-1604, 2005.
- Walker, Patrick, *et al.*, “The global impact of covid-19 and strategies for mitigation and suppression”, Imperial College London, 26 de marzo de 2020. Disponible en <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77735>
- Wang, Lingshu, *et al.*, “Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-COV”, *Nature Communications*, 6: 7712, 2015.
- Wheelis, M., “Biological warfare at the 1346 siege of Caffa”, *Emerging Infectious Diseases*, 8(9): 971-975, 2002.
- Wit, Emmie de, *et al.*, “SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses”, *Nature Reviews Microbiology*, 14(8): 523-534, 2016.
- Wolfe, Nathan D., *et al.*, “Origins of major human infectious diseases”, *Nature*, 447(7142): 279-283, 2007.

- Wolff, J. A., *et al.*, “Direct gene transfer into mouse muscle in vivo”, *Science*, 247(4949 Pte. 1): 1465-1468, 1990.
- Wrapp, Daniel, *et al.*, “Cryo-EM structure of the 2019-ncov spike in the prefusion conformation”, *Science*, 367(6483): 1260-1263, 2020.
- Wu, Fan, *et al.*, “A new coronavirus associated with human respiratory disease in China”, *Nature*, 579(7798): 265-269, 2020.
- Xiao, Kangpeng, *et al.*, “Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins”, *Nature*, 583(7815): 286-289, 2020.
- Xu, Rui-Heng, *et al.*, “Epidemiologic clues to SARS origin in China”, *Emerging Infectious Diseases*, 10: 1030-1037, 2004.
- Ye, Yang, *et al.*, “Equitable access to covid-19 vaccines makes a life-saving difference to all countries”, *Nature Human Behavior*, 6: 207-216, 2022.
- Yuen, K. Y., y S. S. Y. Wong, “Human infection by avian influenza A H5N1”, *Hong Kong Medical Journal*, 11: 189-199, 2005.
- Yurkovetskiy, Leonid, *et al.*, “Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant”, *Cell*, 183(3): 739-751, 2020.
- Zhou, Peng, *et al.*, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin”, *Nature*, 579(7798): 270-273, 2020.
- Zumla, Alimuddin, *et al.*, “Middle East respiratory syndrome”, *Lancet*, 386(9997): 995-1007, 2015.

Para evitar una nueva pandemia no es suficiente combatir los virus, sino conocerlos y cambiar nuestros hábitos como especie. *Cien años después. Historia de dos pandemias* hace una comparación entre la pandemia de 1918 por influenza, que se conoció popularmente como gripe española, y la pandemia por covid-19; analiza sus causas y el impacto que estos sucesos tienen en nuestras vidas, además de hacer un recorrido por los avances científicos, sobre todo en el campo de la virología, que se dieron durante los cien años que las separan —las vacunas de ARN, por ejemplo—.

Con esta obra, ganadora del VI Premio Internacional de Divulgación de la Ciencia Ruy Pérez Tamayo, Aldo Camacho busca combatir la ola de desinformación generada desde la pandemia por covid-19 y hacernos reflexionar sobre el impacto que ejercemos como especie en nuestro planeta.

**Aldo Román Camacho Zarco** es un investigador mexicano especializado en el estudio de enfermedades, como aquéllas producidas por virus, mediante el uso de técnicas con resolución atómica. Cursó la licenciatura en química y farmacobiología y la maestría en ciencias bioquímicas en la UNAM, después realizó su doctorado en el Instituto Max Planck de Alemania. En la actualidad trabaja para el Centro Nacional de la Investigación Científica de Francia, donde estudia el virus de la influenza aviar y el SARS-cov-2, virus responsable del covid-19.

LA  
CIENCIA  
PARA  
TODOS

263

