

CRISTÓBAL BELDA INIESTA
Director del Instituto de Salud Carlos III

SARS-CoV-2: LA CIENCIA FRENTE AL ESPEJO

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO
ACADÉMICO 2021-2022

SARS-CoV-2: La Ciencia frente al espejo

"la historia es el espejo en donde las generaciones por venir han de contemplar la imagen de las generaciones que se fueron"
Clorinda Matto

Me permitirán comenzar estos minutos de reflexión que vamos a compartir con el recuerdo a las personas y familias que han sufrido esta pandemia; ante todo con el de los que han dado su vida involuntariamente; después con el de todas aquellas personas que, en la multitud de facetas con las que se presenta habitualmente la catástrofe, han sufrido las consecuencias personales, sociales, económicas y laborales del enésimo recuerdo que la naturaleza nos proporciona sobre nuestra insignificancia. Finalmente, me permitirán recordar muy especialmente a aquellas personas que saturan los ángulos muertos de nuestra civilización, esos rincones que están ocupados y compartidos por los de siempre, por los de toda la vida, pues es sobre ellos sobre quienes se ceban las desgracias, incluso aquellas que, como ésta, comenzaron sin distinguir entre espíritu y fortuna. Son tan invisibles como lo fuimos nosotros en tierra de Egipto. Permítanme tenerles en mente durante todos estos minutos.

Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia
Sr Rector Magnífico de la Universidad de Murcia
Sra Rectora Magnífica de la Universidad Politécnica de Cartagena
Excma. Sra. Consejera de Empresa, Empleo, Universidades y Portavocía
Sres. Presidentes de los Consejos Sociales
Excmo. Sr. Presidente de la Asamblea Regional de Murcia
Sr. Delegado del Gobierno en la Región de Murcia
Excmas. e Ilmas. Autoridades
Sres. Miembros de la Comunidad Universitaria
Señoras y Señores

Es evidente que no he tenido muchos problemas para elegir el tema sobre el que quiero reflexionar esta mañana ni tengo que convencerles de que me hubiera gustado hablar del cáncer, mi especialidad, y de cómo la oncología de precisión está cambiando la vida de los pacientes del futuro. Pero imaginarán que, como director del Instituto de Salud Carlos III, mi esfuerzo y dedicación están centrados en conseguir que la Ciencia sea una de las herramientas centrales para hacernos salir de la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2. En consecuencia, es inevitable que les hable de la Ciencia vinculada a esta pandemia pues, al fin y al cabo, ha sido la Ciencia la que, a lo largo de la historia de la humanidad, ha desentrañado los misterios que nos han asolado, aterrado y oscurecido como seres humanos.

La esencia de los elementos que componen la naturaleza de las cosas y los acontecimientos que se generan a partir de ellas escapan con frecuencia al mero análisis por los sentidos. No es mi intención posicionarme en un debate, ya caduco, entre racionalidad y observación pues fue evidente hace siglos que la combinación de ambos

con el reposo y la reflexión nos permite descifrar la intimidad de muchos de los hechos que nos rodean. Al final, la Ciencia, junto con las Artes, son los destilados de la Razón confirmados a través de la Experimentación que, a su vez, vuelve a ser cuestionada por la propia Razón en un círculo virtuoso que, en principio, no tiene fin previsible. La aparición del virus SARS-CoV-2 y su explosión pandémica no ha sido ajena a este círculo. La velocidad de los hallazgos y la sofisticación de las soluciones nos han maravillado, incluso como científicos. Por ello, a lo largo de los siguientes minutos me gustaría descifrar con ustedes algunos de estos hallazgos que la Ciencia ha puesto a nuestro servicio como humanidad en los últimos meses y cómo, esos mismos hallazgos, han sido objeto de sospechas, ocasionalmente dirigidas por la maldad y, siempre, por la ignorancia. Al fin y al cabo, en el desarrollo de esta pandemia, la Paradoja de la Tolerancia de Popper ha tenido una enorme presencia y, como siempre, con consecuencias vitales para aquellos que no tienen defensa intelectual frente a la falacia.

La Ciencia frente al espejo

El día 11 de enero de 2020, China hizo pública la primera secuencia del ARN que constituía el genoma del virus que, posteriormente, se conoció como SARS-CoV-2. Este virus parecía ser la causa de un conglomerado de neumonías que se habían identificado desde diciembre de 2019 en un mercado de animales vivos en la ciudad de Wuhan. A partir de ese momento, las autoridades sanitarias mundiales y científicos de diferentes países fueron analizando las diferentes propiedades biológicas y sus consecuencias epidemiológicas sobre las poblaciones.

En el Instituto de Salud Carlos III, el que por aquellas fechas era el subdirector general responsable del Centro Nacional de Microbiología, hizo referencia a este virus en las primeras semanas del mes de enero de 2020, pocos días después del precitado anuncio. Con el tiempo ya transcurrido y las consecuencias conocidas por todos, nos puede parecer poco relevante esta observación. Para los conspiranoicos puede resultar confirmatoria de sus teorías. Pero la mayoría de los intelectuales nos haríamos una nueva pregunta: ¿qué despertó el interés de un microbiólogo de gran experiencia en un centro acostumbrado a este tipo de alarmas? En mis conversaciones posteriores con él, me confesó que el parecido con la epidemia SARS de hacía 20 años le había generado cierta perplejidad: invierno, mercado de animales vivos y neumonía.

En esos mismos días, dentro de nuestro laboratorio de máxima seguridad, una de nuestras investigadoras más relevantes revivió una muestra congelada hacía casi 20 años: el virus del SARS causante de la epidemia de 2003. Se preguntarán ¿por qué era necesario bucear en el pasado infeccioso y descongelar aquella muestra? O lo que es peor ¿qué hacía allí aquel virus congelado junto con el virus causante del MERS, cuyo mecanismo de transmisión era el contacto entre camellos y humanos?. Me explicaré. La secuencia del virus SARS-CoV-2 fue comunicada por las autoridades chinas junto con las herramientas para poder diseñar unas sondas que permitieran su identificación. Las sondas por sí mismas necesitan de un sistema de precisión que acote la veracidad de sus hallazgos. Este sistema de precisión incluye un control negativo y un control positivo. El control negativo estaba claro como hacerlo: agua. El control positivo fue aquel virus congelado desde hacía 20 años. Así pues, el Instituto de Salud Carlos III diseñó las

primeras sondas orientadas al diagnóstico de la presencia de este virus, estando disponibles en unos pocos días después y con el adecuado control positivo. Al fin y al cabo, el Instituto de Salud Carlos III es la última barrera científica de la capacidad diagnóstica de enfermedades infecciosas, raras, poco habituales, desconocidas o, como era el caso en aquel momento, descubiertas en los días previos.

Desde la ventana que observan en esta diapositiva, el ISCIII comunicó el primer caso en España pasadas las 10 de la noche del día 31 de enero de 2020, tratándose de un paciente alemán ingresado en un hospital de la isla de La Gomera. Nueve días más tarde un nuevo caso se identificó en Palma de Mallorca. Ambos casos eran casos importados y hasta esa segunda semana del mes de febrero no había evidencia alguna de casos no importados. Esta tendencia se mantuvo incluso hasta los días 24 y 25 de febrero, fechas en las que se comunicaron la presencia de casos importados del norte de Italia en varias ciudades españolas, esta vez ya dentro de la península. Sin embargo, el 26 de febrero en el hospital Virgen del Rocío en Sevilla se confirmó el primer caso de transmisión comunitaria. Ese día cambió nuestra historia reciente. El día 29 de febrero habíamos confirmado más de 50 casos en toda España, el día 5 había un total de 237 contagiados, al día siguiente 365, 24 horas más tarde 430, el día 8 de marzo 589 y el día 9 de marzo se alcanzó la cifra de 999 contagiados. El día en que se decretó el Estado de Alarma, 14 de marzo de 2020, había un total de 5.753 infectados con una tasa de 12,23 casos por 100.000 habitantes. Al igual que en siglos pasados, en los siguientes días se rompió la cadena asistencial. Primero en Madrid, luego en otras ciudades y el confinamiento fue lo único que pudo provocar la extinción de todas las cepas del SARS-CoV-2 que habían entrado durante aquellas semanas. En la rotura de la cadena asistencial se ha ejercido una importante crítica poniendo en el centro de esta rotura a la propia estructura de nuestro sistema nacional de salud. Es evidente que el sistema nacional de salud, como cualquier creación administrativa humana, incluso las que suponen la concreción tangible de un derecho de los pueblos, es sujeto de evolución y empeoramiento, lo cual nos orienta a la reforma como elemento consustancial al ejercicio de la política sanitaria: las sociedades avanzan y los retos sanitarios evolucionan conforme se resuelven los males que las aquejan o aparecen nuevos retos en función de la propia modulación de los hábitos sociales e individuales. Así pues, permítanme partir del supuesto de que es habitual y necesario reformar, mejorar la coordinación y, en definitiva, evolucionar nuestro sistema nacional de salud. Pero pongamos en un contexto global lo sucedido en nuestro país y comparémoslo con otros países en los que su sistema sanitario está más centralizado que en España. O con otros países en los que el sistema está más descentralizado o, simplemente, no existe. Hagamos la misma comparación con países en los que la estructura financiera del sistema se sustenta en modelos bismarquianos o con otros países en los que su sistema se adapta a los modelos diseñados durante la segunda guerra mundial por Lord Beveridge. Y una vez que veamos cuales han sido las consecuencias sanitarias de la pandemia sobre esos países entonces intentemos ver si la estructura del sistema nacional de salud español está en el epicentro estratégico de las consecuencias.

La estructura del virus.

Regresemos a la estructura del virus, que también va de callejones sin salida. La secuencia del virus se obtuvo en pocos días gracias a dos claves: la primera era la

combinación de los factores que hemos comentado anteriormente (invierno, mercado de animales vivos y neumonía) pues orientaba, a los científicos expertos, hacia un coronavirus; el segundo fue la disponibilidad de nuevas técnicas de secuenciación genética de nueva generación ya disponibles en muchos laboratorios y hospitales del mundo, también en España. Inicialmente, cinco de los siete pacientes analizados en Wuhan presentaron una PCR positiva que hacía sospechar la presencia de un miembro de la familia coronavirus, aunque aquella PCR era genérica para identificar familias virales. En su ánimo de disección, los científicos emplearon técnicas de metagenómica sobre muestras de un único individuo. Estas técnicas permiten la secuenciación de prácticamente todo el material genético contenido en una muestra biológica. Este tipo de análisis, que tiene cierto parecido con el cubismo, se sustenta en la fragmentación de todo ese material genético y su reconstrucción por superposición. Evidentemente, los fragmentos obtenidos tendrán áreas de material genético humano que habrá que descartar y quedarnos solamente con las regiones no compatibles con origen humano. Aplicando esta tecnología, analizaron más de 10 millones de lecturas, fragmentos, constituidas por varios nucleótidos, de las que 1582 no se correspondían con secuencias humanas. Como ya se disponía de la secuencia completa del virus causante del SARS-CoV de la epidemia de 2003 se comprobó que al menos 1.378 lecturas eran idénticas a aquel virus. Con aquellos datos se diseñaron una serie de PCR que permitieron identificar un nuevo coronavirus de 29,891 nucleótidos con una similitud del 79,6% con el virus causante de la epidemia de 2003. Acababan de descubrir el SARS-CoV-2. ¿esto se puede hacer en unas semanas? Si. Sólo hay que tener una combinación de inteligencia científica e inteligencia clínica y capacidades tecnológicas, de ahí que los centros de salud pública de más relevancia del mundo combinen estos tres elementos. Además, estos investigadores evidenciaron una homología superior al 96% con una región codificante para una RNA polimerasa dependiente de RNA procedente de un coronavirus aislado en una variedad de murciélago. En esencia, esa coincidencia estableció el congénere más cercano para este nuevo virus y, el conjunto del análisis de sus características genéticas, permitió establecer su taxonomía dentro de la familia de los betacoronavirus. Además, la proteína S y su afinidad por el receptor ACE2 ya había sido establecida en 2003 en los estudios que caracterizaron al coronavirus causante del SARS. La principal diferencia fue que la proteína S del nuevo coronavirus tenía mayor homología con la del precitado murciélago y menos con la del SARS de veinte años antes.

En esta diapositiva pueden ver, en la figura de arriba, la estructura de los tres virus anteriormente indicados. El primero de ellos es la secuencia esquemática del virus SARS-CoV-2, la inmediatamente inferior la obtenida del murciélago y la última la secuencia del SARS de 2003. La proteína S, también conocida como proteína spike o proteína de la espícula, es uno de los elementos que emplea el virus para unirse a las células humanas. Esta proteína S es relevante en tanto que es sobre la que se diseñan los anticuerpos que bloquean la infectividad del virus o, al menos, el desarrollo de enfermedad grave. Otra proteína de interés es la proteína N, de la nucleocápside. Esta proteína es interesante en tanto que los anticuerpos frente a esta proteína nos indican que la persona ha pasado la infección. Es posible que, en el futuro, de la combinación del análisis de ambos tipos de anticuerpos seamos capaces de identificar el pasado viral de cada persona. En la parte inferior de la diapositiva se representa en grado de similitud de la secuencia

genética del SARS-CoV-2 con otros seres vivos. En aquellos primeros trabajos sobre el SARS-CoV-2 se generó una secuencia genética que fue depositada en una base de datos internacional de acceso público. Aquellas secuencias del virus SARS-CoV-2 contenían fragmentos ya identificados en otros seres vivos, pero fueron algunos fragmentos previamente identificados en el HIV-1 lo que terminó por alimentar una falacia de composición, muy habitual en los ejercicios habituales de la barbarie frente a la erudición. Quizá esa falacia tuvo algo más de resonancia cuando un receptor de un Premio Nobel fomentó la sospecha en algún medio de comunicación. Analicemos la composición de la sospecha: "el virus SARS-CoV-2 tiene insertos, es decir secuencias, de otros virus", "hay técnicas de laboratorio que realizan inserciones virales" por tanto, "el virus SARS-CoV-2 ha sido diseñado en un laboratorio". En esta modalidad de falacia, que los filósofos conocen muy bien, se combinan artificialmente dos proposiciones, que son ciertas por separado, para generar una conclusión falsa consecuencia de la conjunción artificial de las dos proposiciones. La falsedad, más allá del mecanismo de composición, es fácilmente identificable a través de un análisis de alineamiento de las secuencias sospechosas, pretendidamente insertadas allí por las fuerzas del mal. En esta figura, extraída de aquel trabajo, se observa que existen al menos 100 secuencias del SARS-CoV-2 con una elevada homología con otras secuencias genéticas encontradas en seres vivos, tales como secuencias de genes residentes en mamíferos, insectos y bacterias. Es más, esas secuencias sospechosas de haber sido insertadas dentro del genoma del SARS-CoV-2 tienen una importante dispersión en muchos otros virus desde bacteriófagos o gripe hasta virus eucariotas gigantes. Si nos centramos en las secuencias similares a otras encontradas en el virus HIV-1 veremos que no sólo aparecen en el HIV-1 sino también en otros organismos. Es más, en el HIV-1 estas secuencias tienen una elevada variabilidad y los experimentos sobre la misma demuestran que su variación no es clave en sus capacidades biológicas. Por tanto, si la secuencia "transportada" desde el virus del HIV-1 hacia el SARS-CoV-2 pudiera ofrecer un beneficio biológico, sería de esperar que en el organismo original tuviera un papel central, lo cual va en contra de la variabilidad subyacente de la propia secuencia. En resumen, esas inserciones sospechosas están ampliamente representadas en organismos vivos, incluidos los virus y son producto de los mecanismos de evolución de las especies. Al fin y al cabo, las sospechas sobre su diseño no dejan de ser una evolución poco sofisticada de los defensores del creacionismo que cualquier estudiante de doctorado puede identificar y cancelar.

El mecanismo de transmisión y su impacto en los tratamientos.

Tal y como hemos comentado anteriormente, la proteína S y su afinidad por el receptor ACE2 ya había sido establecida en 2003 en los estudios que caracterizaron al coronavirus causante del SARS. La principal diferencia es que esta proteína S tenía mayor homología con la del precitado murciélago y menos con la del SARS de veinte años antes. Una gran parte de la búsqueda orientada a identificar fármacos que actúen frente a este germen han estado dirigidos a bloquear la interacción entre la proteína S y el receptor humano al que se ancla. Un trabajo muy interesante que, fue algo más allá de esta proteína, se publicó en el primer cuatrimestre de 2020 en el que un grupo de investigadores clonaron 26 de las 29 proteínas virales y exploraron las interacciones que esas proteínas podían tener en un sistema celular humano. Aquí les nuestro dos de las figuras más representativas de aquel estudio. En esencia, si permiten la simplificación, introdujeron

las diferentes proteínas del virus dentro de células humanas y disecaron la conformación molecular del contacto entre esas proteínas virales y las moléculas del interior de una célula humana. El objetivo de aquel experimento, más allá de la generación de conocimiento, ejemplifica uno de los sistemas más sofisticados de búsqueda de fármacos que se ha desarrollado hasta la fecha. Así los investigadores partían de un elemento clave: si una proteína humana interacciona con una proteína del virus, y resultara que tenemos una medicina que bloquea esa proteína humana, quizá tendría sentido explorar la eficacia de esa medicina como tratamiento frente a la infección viral. Aquellos investigadores encontraron 66 proteínas humanas con potencial para ser modulables farmacológicamente, 29 fármacos ya comerciales con posibilidades de ser eficaces, 12 fármacos en ensayos clínicos y 28 en fases preclínicas. Este trabajo reveló las actividades que muchos estaban realizando que no era otra que el reposicionamiento inteligente de fármacos. Desde el ISCIII promovimos algunos de estos estudios en los que la gigantesca capacidad de computación del Centro Nacional de Supercomputación enfrentó librerías de millones de productos a las posibles estructuras proteicas del virus en búsqueda de posibilidades de tratamiento. Este reposicionamiento de fármacos fue uno de los esfuerzos más importantes que se realizaron en las primeras semanas de la pandemia.

En concreto, algunos de los fármacos allí identificados ya estaban siendo explorados en la práctica como lo fue la hidroxicloroquina. Permítanme pararme un minuto en este fármaco pues nos puede revelar algunas de las carencias que ciertos planteamientos sobre el reposicionamiento de fármacos pueden tener una vez se trasladan a la práctica clínica. La hidroxicloroquina es un fármaco antimalárico que se emplea tanto para el tratamiento de esta infección, la malaria, como para ciertas patologías autoinmunes tales como el lupus o la artritis reumatoide. *In vitro*, es decir, dentro de un entorno controlado y semilíquido, es capaz de bloquear la biología de múltiples familias virales, entre ellas a los coronavirus. En concreto, al principio de la pandemia se sabía que este fármaco era un buen inhibidor de la actividad de los virus SARS -1 y MERS. Incluso, al inicio de la pandemia Covid19 se demostró que era un buen inhibidor del SARS-CoV-2 en células VERO-E6. Estas células son un entorno habitual de experimentación farmacológica con virus en tanto que proceden de un primate y son carentes constitutivas de interferón. Esta carencia es muy importante en tanto que el interferón es uno de los mecanismos que tienen las células eucariotas para defenderse de las invasiones virales por lo que para evitar que un resultado esté artefactado por la producción celular de interferón es necesario utilizar sistemas celulares en los que esta condición esté ausente. Las células VERO-E6 cumplen la característica de carecer de esta condición por lo que son excelentes para hacer experimentos de replicación viral en presencia y ausencia de fármacos. Pero de igual manera, cualquier extrapolación de la eficacia desde este sistema a sistemas complejos con inmunidad existente es, como mínimo, una hipótesis a explorar. El problema surge cuando los experimentos para testar su eficacia en humanos están dirigidos por la urgencia de responder a una pandemia sin tratamiento efectivo.

El más conocido fue el trabajo publicado por el grupo de Didier Raoult que empleó hidroxicloroquina en algo más de 30 pacientes combinándolo en seis personas con azitromicina. La combinación de la urgencia por ofrecer una solución y los datos *in vitro*

fueron la base sobre la que se diseñaron los primeros esquemas de tratamiento. Nadie pudo demostrar que aquellos esquemas fueran eficaces en los ensayos clínicos posteriores siendo los meta-análisis sugerentes de que la combinación entre ambos fármacos podía incrementar la mortalidad de los pacientes. El problema que hubo asociado con aquellos resultados iniciales fue común a muchos otros estudios que repetían el patrón que les he comentado previamente: un grupo reducido de pacientes obtenían resultados prometedores en una enfermedad de la que desconocíamos su evolución. Cuando esos resultados se enfrentaban a un grupo de pacientes no tratados de la misma manera se sugería cierta ventaja para el tratamiento experimental. Sin embargo, cuando la terapia experimental se sometía a la evaluación en un ensayo clínico con un grupo control simultáneo en el que ni participantes ni investigadores conocían de antemano el tratamiento administrado, en lo que se llama ensayo doble ciego, los aparentes beneficios iniciales desaparecían. Es evidente que los sesgos inherentes a cualquier experimento son la base sobre la que se terminan por construir conclusiones sustentadas en el azar. De ahí que los científicos intentemos controlar esos sesgos en diferentes momentos del experimento. En la investigación clínica sobre la infección por SARS-CoV-2 el control de sesgos se enfrentó a la situación anteriormente descrita y desconocida para muchos de nosotros: una nueva enfermedad, de rápida evolución y cuyas características clínicas no podíamos aprender de los libros ni de nuestros mayores. Por eso cualquier conclusión sobre el resultado de un tratamiento podía ser producto de la simple e implacable evolución de la enfermedad o, mucho más frecuentemente, del azar. Aquello fue un excelente caldo de cultivo para la proliferación de las pseudoterapias. La más reciente, vinculada al uso del ozono, me ha supuesto cierto grado de perplejidad. Simplemente una aclaración, el ozono cuando se administra a dosis no tóxicas, repito "no tóxicas", se consume de forma inmediata. Es decir, carece de efectos biológicos. A dosis mayores, el concepto "no tóxico" deja de tener aplicación. Incluso, la pretendida ausencia de toxicidad no es demostrable en ninguno de los documentos publicados. Más allá, ni la ausencia de toxicidad ni la ausencia de otras opciones terapéuticas pueden justificar el uso de un compuesto en un ser humano. Aquí quiero recordar, sobre todo a los que comienzan su andadura en las ciencias de la salud, que la base del uso de los medicamentos es el beneficio neto en el caso de que lo conozcamos y, en ausencia de este conocimiento, la experimentación ordenada y regulada orientada a la búsqueda de ese beneficio o a la refutación de su existencia. Este es el entorno del que nos hemos dotado tras las experiencias que juristas y científicos hemos acumulado en los últimos doscientos años de avance conjunto. La posición de un observador pretendidamente equidistante entre dos planteamientos sin entrar a valorar si toda la información considerada es igualmente válida podría encuadrarse, a mi juicio, en lo que se conoce como la falacia del punto medio.

Cualquier científico de las áreas de conocimiento que exigen la experimentación, se enfrenta a un enemigo de enorme poder: el azar. Este enemigo nos exige una serie de planteamientos que permiten reducir su impacto sobre los resultados experimentales a niveles que, arbitrariamente, consideramos como aceptables. En este sentido, los errores más frecuentes a los que nos enfrentamos se denominan errores tipo I y tipo II. El error tipo I supone rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es la correcta. En términos médicos sería la posibilidad de considerar enfermo a un individuo cuando en realidad está sano o, en su versión jurídica, considerar culpable a un inocente. El

segundo de los errores, acertadamente denominado tipo 2 (mi padre siempre ha considerado que en las ciencias experimentales hemos sido muy originales en la nomenclatura) es el que se comete cuando el investigador no encuentra una diferencia entre los grupos analizados, aunque, en realidad, esta diferencia si existe. Como ustedes pueden ver, ambos errores, y por tanto nuestra capacidad de controlarlos, se sustentan en la existencia de dos grupos: uno experimental y otro, control, que actúa como referencia sobre la que explorar diferencias. Todo ello nos lleva a que los grupos control que era necesario incluir en los ensayos clínicos tenían que ser simultáneos en el tiempo al grupo experimental para evitar los sesgos que el aprendizaje, o el desconocimiento, pudieran provocar sobre la comparación de resultados entre control y experimento. Por añadidura, en los ensayos clínicos es necesaria la asignación de participantes, empleando métodos matemáticos de aleatorización y de estratificación por factores de riesgo de conocido impacto biológico, a cada uno de los grupos, control y experimental, para evitar el conocido sesgo de selección. Este sesgo supone la distorsión del análisis estadístico de las diferencias por factores vinculados a las características de los propios participantes, siendo éstas previas a su propia inclusión en el experimento. Cuando estas características, y otras que voy a omitir por no seguir presionando a su indulgencia, no se reúnen, la calidad de la investigación es débil y, por tanto, el espacio que juega el azar en cualquiera de sus conclusiones es mayor que el propio beneficio que se propone para el producto explorado.

Las vacunas.

En esta diapositiva me gustaría compartir con ustedes un documento de enorme valor en la historia de la ciencia. En la parte inferior izquierda de la diapositiva, siempre utilizando su vista como referencia, pueden ver el cuaderno de laboratorio de Robert Malone. Más allá de la nostalgia que a muchos de nosotros nos genera ver un cuaderno de laboratorio quiero mostrarles las bandas de las fotos de esos tres geles. Ahí estaban los primeros RNAs terapéuticos. Era el año 1989, momento en el que algunos de los que estamos hoy aquí nos matriculábamos en primero de carrera. Las vacunas que se han desarrollado como herramienta central para la lucha contra esta epidemia han tenido que someterse a todos los requisitos de calidad experimental anteriormente expuestos. Como ha ocurrido durante todas las pandemias de la historia, el desarrollo de vacunas y su uso masivo en la población son el principio del fin de las epidemias. En el caso del SARS-CoV-2 no ha sido diferente, aunque la aparición de la tecnología del mRNA como herramienta para el diseño ultra-rápido de vacunas específicas ha sido clave para reducir ampliamente los tiempos para la fabricación y exploración clínica de la efectividad de las vacunas frente a SARS-CoV-2. Esta tecnología, cuyo desarrollo se inició en los años 60 del pasado siglo XX, aprovecha de forma magistral el mecanismo natural de la traducción para que nuestras células produzcan los antígenos que nuestro sistema inmune emplea para generar protección frente a las consecuencias de esta infección. Es decir, esta plataforma entrega a nuestras células la información necesaria para descodificar los planos del virus que nos permiten saber qué tipo de misiles fabricar y disparar, en forma de anticuerpos, contra el virus. La principal ventaja que posee el uso del mRNA como alternativa es que la velocidad de desarrollo de una vacuna se acorta mucho pues sólo es necesario disponer de la secuencia genética frente a la que se desea diseñar una vacuna. En el caso del SARS-CoV-2, la primera vacuna se diseñó a las 48 horas de estar disponible la secuencia genética de este virus. A lo largo del mes de mayo

de 2020 se fueron comunicando los primeros resultados de eficacia en seres humanos y, en diciembre de ese mismo año, se comenzó la vacunación masiva en occidente. Desde el mes de febrero de 2021 hemos asistido al impresionante impacto que el uso de las vacunas ha tenido sobre las personas con mayor riesgo de desarrollar formas severas de Covid19.

Curiosamente, la forma en la que cada Estado de la Unión ha decidido emplear las vacunas que, progresivamente, iban llegando ha generado cierto nivel de controversia en el público general. Aquí debemos aclarar el procedimiento por el que se autoriza la comercialización de un producto y el mecanismo por el que se utiliza de forma efectiva dentro de un sistema sanitario. Son dos aspectos diferentes, por supuesto que vinculados, pero diferentes. En relación con las vacunas, la Agencia Europea del Medicamento es la autoridad que autoriza su comercialización tras el análisis de la calidad y resultados de la investigación clínica previa. Posteriormente, el uso específico en cada país depende de su situación epidemiológica y está vinculado a una decisión que, en España, corresponde a la Comisión de Salud Pública. Esa es la motivación por la que en la ficha técnica de todas las vacunas se indica claramente, en el punto 4.1, y leo textualmente: “Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales”. Es decir, la Agencia autoriza su comercialización y la Comisión de Salud Pública decide cómo se implementa en el territorio sobre el que ejerce sus competencias oficiales.

En cualquier caso, desde el inicio de la campaña de vacunación la letalidad del virus en los grupos más vulnerables ha caído 10 veces frente a la letalidad original de las primeras semanas de la pandemia. También es cierto que la efectividad vacunal, medida ésta en forma de infección sintomática, hospitalización y fallecimiento podría decaer con el paso del tiempo y, en consecuencia, se ha activado una primera ronda de tercera dosis en personas vulnerables, tales como son las personas mayores residentes en instituciones para mayores. Como pueden ustedes ver en esta diapositiva, en la que se representan en diferentes colores, estratificados por grupos de edad, el momento del inicio de la vacunación provocó un descenso muy evidente en esos tres parámetros, sobre todo en los grupos más vulnerables. Y es la diferente vulnerabilidad que tienen las personas junto con la incidencia del virus en cada momento lo que define uno de los elementos sobre los que se constituye la toma de decisiones de recomendar o no el uso de una vacuna. Para poder autorizar el uso de una vacuna en un grupo de población concreto, la comparación entre protección frente a enfermedad muy grave, o muerte, debe ser siempre mayor que el riesgo de tener efectos secundarios muy graves. Este equilibrio, en el caso del SARS-CoV-2, era cambiante con la evolución de la incidencia y con la edad de las personas. Pero se daba la paradoja de que la probabilidad de tener eventos adversos muy graves con algunas plataformas de vacunación era inversamente proporcional a la edad de los sujetos a vacunar. Este hecho y la contabilidad en población real de eventos adversos asociados a vacunas de adenovirus provocó que el equilibrio entre riesgo y beneficio, en ciertos grupos de edad, se modificara hacia el riesgo. Es decir, se suspendió su uso por un problema de seguridad. Esta decisión dejó atrapadas a cientos de miles de personas que habían recibido la primera dosis de aquella vacuna pero que, con la suspensión de su uso, no tenían horizonte regulatorio para completar su vacunación. Algunos países de nuestro entorno tomaron la decisión de emplear una segunda dosis de vacunas mRNA para completar la pauta de vacunación

de esas personas, pero España tomó una decisión inédita en su historia: nos pidió a los científicos que generáramos evidencia que ayudara a la autoridad sanitaria a tomar una decisión. Piensen que, en aquel momento, el suministro de vacunas era muy limitado y el uso de unas vacunas en un grupo suponía su priorización frente a otros grupos. Es decir, para hacer lo que hicieron nuestros vecinos había que retirar vacunas que eventualmente se podrían utilizar en personas vulnerables y asignarlas como segunda dosis a las personas atrapadas por la suspensión. Para hacer eso, por lo menos, teníamos que saber que no era peligroso y que la combinación sería capaz de mejorar la respuesta inmune de los receptores.

Así, desde el Instituto de Salud Carlos III lanzamos el ensayo clínico Combivacs donde exploramos la eficacia en producción de anticuerpos de las dos posibilidades reales que existían en aquel momento: no administrar una segunda dosis frente a administrar una segunda dosis con una plataforma diferente en lo que se conoce como esquema heterólogo. Más de 100 personas participamos en una logística demencial mientras nuestras familias, amigos y conocidos nos preguntaban: ¿qué hago con la segunda dosis? El ensayo nunca incluyó esa pregunta como objetivo y se centro en la respuesta inmune pues para obtener información sobre la eficacia se necesitarían meses de experimento. ¿teníamos tanto tiempo? O lo que es peor ¿tenía sentido un ensayo de meses de duración con vacunas cuya eficacia ya había sido demostrada? Tras cuatro semanas infernales comunicamos que los títulos de anticuerpos se disparaban a niveles desconocidos hasta la fecha cuando se empleaba como segunda dosis una plataforma diferente. Presentamos los resultados en las agencias reguladoras más exigentes del mundo a petición de las mismas y a principios de junio, la revista *The Lancet* publicó los resultados. Habían pasado menos de 60 días desde que el ISCIII comenzó a escribir aquel ensayo clínico. Acabábamos de abrir el camino a la vacunación heteróloga frente a SARS-CoV-2 y las consecuencias de acceso a la vacunación para millones de personas eran incalculables, pues hay muchos países que no disponen de los recursos ni las capacidades logísticas para reservar una segunda dosis del mismo tipo de vacuna para sus ciudadanos, sobre todo cuando el acceso a la misma sigue estando muy restringido. Lo que habíamos conseguido en términos de reputación científica internacional, en nuestro país quedó embutido en un debate político completamente ajeno a nosotros. Aunque luego supimos de dónde surgió, el uso de la palabra “mezcla” para referirse al esquema heterólogo tuvo cierto calado a pesar de que era una frivolidad impropia: no había mezcla posible pues la eliminación de la primera dosis, lo que denominamos semivida, impedía que la administración de una segunda dosis ocho semanas después “mezclara” nada. Es decir, no existía posibilidad de coexistencia física de las dos vacunas.

Es más, como ustedes saben, sufrir la infección es un mecanismo de vacunación por lo que cualquier vacuna que se administrara a ese 10% de la población que en noviembre de 2020 había generado anticuerpos, suponía la combinación de dos mecanismos de vacunación, similar a lo que artificialmente hicimos nosotros. No fui capaz de comprender bien la reacción de aquellas personas que de forma tan vehemente cuestionaban algo que no comprendían o que, simplemente, no habían leído. Es evidente que tuvieron un impacto en la población muy superior al que pudimos tener los científicos, pero, sabiendo los efectos secundarios por los que se había suspendido el uso de vaxzevria en ese segmento de edad, pudimos dormir tranquilos.

Los efectos secundarios de las vacunas han sido siempre objeto de especial interés para los investigadores y la población pues se trata de compuestos que deben administrarse a personas sanas para protegerlas de una enfermedad a la que no sabemos si alguna vez habrían tenido que enfrentarse. Por tanto, la seguridad es de especial relevancia. Este aspecto ha sido también un excelente lugar para la barbarie pues, a pesar de los datos incontestables que la ciencia ha ido poniendo a los pies de los ciudadanos, todavía quedan reductos de ignorancia con resultado de muerte. Nos tenemos que ir a 1900 para entender lo que significa esa barbarie. En aquel año, en España, hubo 12.010 muertos por sarampión, 6.497 por viruela, 11.426 por fiebre tifoidea, 8.489 por difteria, 1.237 por escarlatina, 4.750 por tosferina y 1.811 por septicemia puerperal. La mortalidad hoy en día por estas enfermedades son una anécdota en nuestro país. Sin embargo, existen movimientos que cuestionan los métodos que han permitido la erradicación de estas enfermedades y que promueven el regreso al medio sanitario. Ahora hacen referencia al impacto sobre la fertilidad derivada de la vacuna del SARS-CoV-2 como argumento para frenar la vacunación. Este mismo argumento fue el que grupos religiosos extremistas utilizaron en África y Asia para impedir la vacunación de niños frente a la poliomielitis. Curiosa cercanía intelectual. Y fue en los años 60 el mismo argumento que se utilizó frente a las vacunas que inicialmente iban borrando las secuelas de muerte, destrucción y terror de miles de años de oscuridad. Estos éxitos son tan cotidianos como disponer de agua corriente o de cobertura para el dispositivo móvil por lo que tenemos la tendencia a disfrutar de sus beneficios sin reflexionar sobre las causas y herramientas que han permitido que nuestros hijos vivan más de 5 años. Y esa falta de reflexión conduce al olvido. Y el olvido es uno de los elementos requeridos para cuestionar directamente a la herramienta. Una de las viñetas más descriptivas de esta situación es aquella en la que un grupo de personas portan antorchas iluminando un camino en el que dos personas, sin antorcha, comentan lo innecesario de la recomendación de llevarlas ante la adecuada iluminación presente, sin detenerse a observar el motivo de la iluminación que disfrutaban.

Conclusiones y reflexión final.

La Razón, la Ciencia, el Progreso y el Humanismo son los valores esenciales que han permitido controlar una buena parte de la naturaleza y explorar los límites del ser humano. La pandemia que estamos viviendo y los diferentes mecanismos que se han activado para su paliación han sido una clara consecuencia de estos valores. Hemos revisado cómo la genómica ha sido capaz de descifrar en semanas un virus desconocido y cómo las nuevas herramientas de diseño de vacunas obtuvieron en 48 horas la secuencia teórica que anticipaba una esperanza para todos. Hemos analizado cómo los nuevos mecanismos de búsqueda de fármacos frente al SARS-CoV-2 y las bases más elementales de los diseños experimentales que sustentan su eventual uso en seres humanos. En definitiva, hemos visto las maravillas que producen el talento y la erudición cuando se rodean de esfuerzo, trabajo y dedicación. Esos mismos valores nos han permitido ver las debilidades de nuestros flamantes sistemas y, quizá, nos han orientado hacia su solución.

Pero de forma tan predecible como los movimientos circulares en dinámica de fluidos, hemos observado como la historia se repite durante las catástrofes y charlatanes, bebedores de cloro y antivacunas ocupaban espacios otrora reservados al entretenimiento inocuo. Esos planteamientos serían tan insignificantes como las personas que los abanderan si no tuvieran consecuencias sobre la vida de quienes no tienen el privilegio de la defensa académica. Como hemos visto, las falacias lógicas y argumentativas que han rodeado cada uno de los avances científicos que han permitido controlar la pandemia han sido atacados con las mismas estructuras de razonamiento con las que se atacó al primer ser humano que intentó comprender la naturaleza. Son fácilmente identificables y rebatibles. Pero las ideas y los planteamientos científicos, cuando son incomprensibles para los sujetos que se beneficiarán de ellos, exigen un acto de fe en la erudición sobre quien los plantea. Ese dilema, que nos persigue desde tiempos inmemoriales, supone sustituir las divinidades por los científicos en una paradoja de racionalidad cuestionable. Comencé con el recuerdo de aquellos que no pudieron ni pueden tener defensa alguna frente a la desgracia. Quiero terminar estos minutos dirigiéndome a aquellos que comenzáis a dar vuestros primeros pasos dentro de la erudición. Tened en cuenta que las generaciones, una tras otra, han mirado el espejo de Clorinda Matto viéndose reflejadas una y otra vez. La Ciencia es lo único que os permitirá romper ese espejo, inventar uno nuevo o, simplemente, comprender los motivos por los que, al otro lado, nunca está Alicia. Pero hagáis lo que hagáis, salid a la calle y explicadlo, pues son los pueblos los hombros de los gigantes a los que subiréis para ver el horizonte.

Muchas gracias