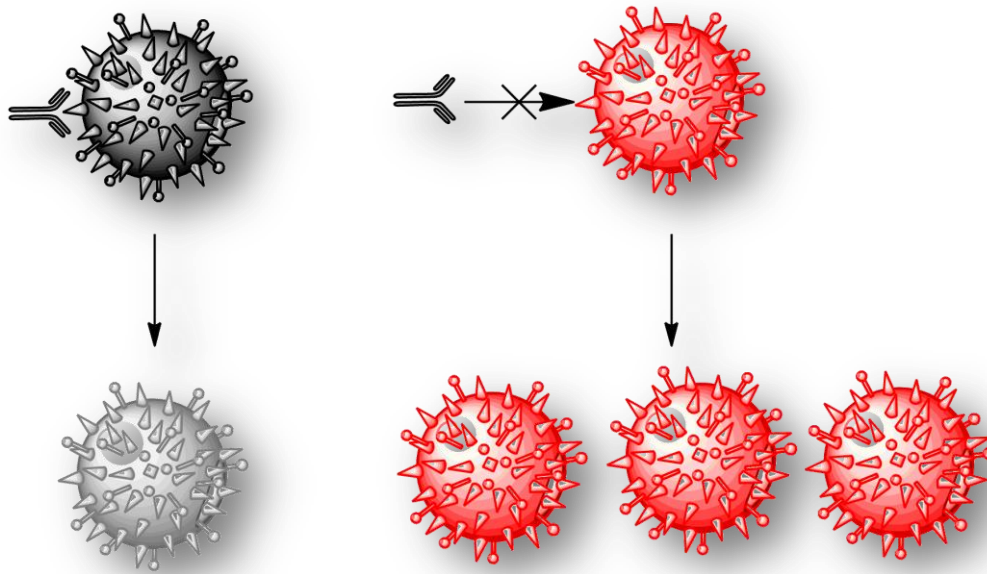


COVID-19, PRESIÓN DE SELECCIÓN, POSIBLE MUTACIONES



Hasta donde se sabe, el [coronavirus SARS-CoV-2](#) no muta con la misma facilidad con que lo hace, por ejemplo, el virus de la [gripe estacional](#), pero la vacunación generalizada frente al covid-19 podría modificar genéticamente el virus hasta tornarlo resistente.

[Joshua Lederberg](#), Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1958, *ex aequo* [George Wells Beadle](#) y [Edward Lawrie Tatum](#), escribió en 1988 un texto ([Pandemic as a Natural Evolutionary Phenomenon](#).) que adquiere plena actualidad al albur de la actual pandemia. En el artículo se revaloriza la teoría evolutiva de C. Darwin pero aplicada al mundo microbiano. [A George W. Beadle y Edward L. Tatum se les reconoció con la mitad del Premio Nobel por sus hallazgos en la regulación génica de los procesos bioquímicos; y a Joshua Lederberg, quien recibió la mitad de los emolumentos, por sus investigaciones sobre la genética bacteriana].

Los virus y bacterias mutan espontáneamente. Las vacunas y los fármacos (anti-virales y anti-bacterianos) ejercen una *presión de selección* que favorece estas mutaciones adaptativas. Y esto sucede con una rapidez impresionante: mientras en el mundo animal o vegetal, una generación tarda varios años, décadas incluso, en el mundo microbiano cada nueva generación se origina en menos de ¡1 minuto!

Nuestra relación con los gérmenes infecciosos es una guerra interminable en la que la única estrategia es ir siempre por delante. De momento, en la actual pandemia [[covid-19](#)] el virus parece haber tomado la delantera. El esperanzador desarrollo de vacunas puede cambiar la situación. Sin embargo, las vacunas no terminarán con la evolución de este coronavirus, tal como han escrito [David A. Kennedy](#) y [Andrew F. Read](#), ambos adscritos a [universidad de Pensilvania](#), Estados Unidos, en la revista [PLoS](#) (Public Library of Science), en el artículo [Monitor for COVID-19 vaccines resistance evolution during clinical trials](#).

Existe un riesgo (tildado de bajo) de que el virus desarrolle resistencia frente a la vacuna. Es, pues, muy importante monitorizar de modo continuo la eficacia de las vacunas tras su aprobación. No obstante, la vacunación generalizada incrementará el riesgo de que el virus *escape* al efecto de la vacuna, y la pandemia continúe su evolución, sólo sujeta a su propia dinámica evolutiva.

Hay razones para ser optimistas de que el coronavirus no se volverá resistente a las vacunas. Hace algunos años David A. Kennedy y Andrew Read analizaron la diferencia entre la resistencia de los gérmenes a los medicamentos y a las vacunas. La primera, y fundamental, observación es que la resistencia frente a los antibióticos se desarrolla más fácilmente que frente a las vacunas. Además, las vacunas contra la [viruela](#), [sarampión](#) o [poliomielitis](#) nunca perdieron eficacia a pesar de los muchos años de utilización.

Las razones teóricas que explican este hecho radican en los principios básicos de la evolución y la inmunidad. Las vacunas protegen en varios frentes, mientras los fármacos suelen ser mucho más específicos en sus dianas farmacológicas.

Con la mayoría de los antibióticos (y antivíricos) el germen ya se ha estado multiplicando en el organismo del paciente dando lugar a una infección, y si una variante [genética] es más resistente frente al fármaco terminará por prevalecer, desplazando a los serotipos (variantes genéticas) más vulnerables. La versión genética resistente será la que termine por transmitirse. El tratamiento de la [infección por VIH](#) se realiza con una combinación de principios activos que atacan distintos procesos bioquímicos del virus, dificultando de este modo el surgimiento de resistencias.

Las vacunas actúan antes de que el virus proliferen en el organismo del paciente, bloqueando el desarrollo de mutaciones antes de que se desarrolle el proceso infeccioso. El sistema inmune se halla prevenido, y la respuesta es rápida y contundente. Por ejemplo, tras la administración de la vacuna contra el tétanos, el sistema inmunológico puede producir hasta cien tipos de anticuerpos diferentes.

No obstante, existen virus que han desarrollado resistencias como respuesta a la presión de selección inducida por vacunas. En el año 2015 se desarrolló una [vacuna contra la enfermedad de Marek](#), una patología que afecta a los pollos, con importantes implicaciones comerciales. El virus mutó rápidamente a una versión resistente, inutilizando la vacunación de los animales.

En los humanos, un tipo de bacteria causante de neumonía desarrolló resistencia a una vacuna mediante un proceso de recombinación genética con otras cepas portadoras de resistencia natural.

Una de las vacunas contra la [hepatitis B](#) creó anticuerpos dirigidos solo contra un pequeño fragmento de la proteína ([antígeno Australia](#)) que fue insuficiente para lograr una protección adecuada.

Una vacuna contra la [tos ferina](#) otorgaba resistencia individual, pero no conseguía detener la propagación de los brotes epidémicos.

Las vacunas anti-covid-19 utilizan diferentes estrategias para conseguir activar el sistema inmunológico. Sin embargo, las vacunas anti-covid-19 que se están ya usando en la [República Popular China](#) se elaboran usando partículas víricas completas inactivadas o atenuadas, a la manera clásica de las vacunas para otras enfermedades infecciosas.

Por el contrario, las vacunas de [Pfizer-BioNTech](#), y [Moderna Therapeutics](#) (a punto de ser autorizadas por la [Food and Drug Administration](#), bajo criterio de [uso de emergencia](#)) usan fragmentos del virus (ARN o la proteína S) para estimular la respuesta del sistema inmune. En principio no debería ser un problema; la proteína S (*Spike*) de la [corona del coronavirus](#) tiene múltiples lugares (epítomos) a los que se pueden engarzar [anticuerpos específicos neutralizantes](#).

No existe evidencia de qué tipos de vacunas podrían ser más [eficaces y eficientes](#); ni de la posibilidad de que den lugar a modelos de resistencia.

La resistencia también puede evolucionar a partir de variantes genéticas [del virus] que no dependan de cómo actúa una determinada vacuna. Es factible que ya circulen en la comunidad variantes del coronavirus con una menor susceptibilidad a las vacunas, aun antes de comenzar a usarse de manera generalizada. Por ejemplo, Dinamarca tomó la decisión (aún no llevada a cabo) de exterminar todos los visones de sus granjas al detectar una variante del coronavirus en los visones que mostraba *cierto grado de resistencia* a los anticuerpos anti-covid-19. Las autoridades danesas prevén actuar de manera expeditiva aun cuando la Organización Mundial de la Salud declaró que no veía interferencia de la cepa de los *visones daneses* en el desarrollo de las vacunas. El exterminio [de los alrededor de 17 millones de visones] todavía no se ha realizado cuando se redacta este texto, pero las autoridades no parecen dispuestas a retractarse de su decisión.

Un grupo de investigación de la [universidad de Pittsburgh](#), Estados Unidos, ha descubierto un tipo de mutación desconocida hasta ahora en los coronavirus, lo que suscita inquietud ante potenciales resistencias a las vacunas. En esta mutación no solo se voltea una *letra* del alfabeto genético (un nucleótido es sustituido por otro), sino que se modifican *párrafos enteros* (un conjunto de nucleótidos). La frecuencia de este tipo de mutaciones parece ser mayor de lo se suponía. Además, la mayoría de este tipo de mutaciones se observan en los genes que codifican la proteína S, que viene a ser el *ancla* para la infección celular. Se han comenzado a realizar estudios (¿peligrosos?) en los que infecta deliberadamente a animales de experimentación con el SARS-CoV-2 mutante al objeto de estimar el riesgo de que estas cepas puedan invalidar o limitar las vacunas potenciales. El estudio, publicado *online* (pendiente de «[revisión por pares](#)») es [National deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoproteins drive antibody scape](#).

Zaragoza, a 28 de noviembre de 2020

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes. 50002 Zaragoza