



*Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia
Institución bicentenaria fundada en Murcia el 29 de mayo de 1811*

La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Sesión de toma de posesión como Académico Correspondiente

DR. ENRIQUE BERNAL MORELL

Doctor en Medicina. Especialista en Enfermedades Infecciosas Departamento de Medicina
Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía

La conferencia sobre

La pandemia de la COVID-19, ciencia e investigación

Preside

Excma. Sra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro

Presidenta. Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Presenta

Ilmo. Sr. D. Rafael Pacheco Guevara

Académico de Número. RAMC-RM

La Secretaria General

Ilma. Sra. María del Carmen Sánchez Álvarez

Murcia, 28 de abril 2022.

RAMC-RM, 1811-2021: 211 años al servicio de la Región de Murcia

Índice

1	<i>Discurso de Recepción. Dr. Rafael Pacheco Guevara.</i>	<i>1</i>
2	<i>Agradecimientos</i>	<i>5</i>
3	<i>Introducción.</i>	<i>7</i>
4	<i>Cronología de las pandemias.</i>	<i>8</i>
5	<i>La pandemia por la COVID-19.....</i>	<i>11</i>
6	<i>Respuesta de la ciencia.....</i>	<i>18</i>
7	<i>Principales hallazgos científicos durante la pandemia.....</i>	<i>22</i>
8	<i>Hacia donde nos dirigimos en la pandemia</i>	<i>34</i>
9	<i>Conclusiones.....</i>	<i>37</i>
10	<i>Referencias.</i>	<i>39</i>

1 Discurso de Recepción. Dr. Rafael Pacheco Guevara.

Discurso de Recepción del Dr. D. Enrique Bernal Morell como Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Ilustrísimos. Sres. Académicos.

Compañeros.

Familiares y amigos.

Señoras y señores.

Les aseguro que es para mí un gran honor haber sido designado para presentar y recibir al Dr. Bernal Morell como Académico Correspondiente de esta Institución académica.

Conocí a Enrique Bernal, hace más de 15 años, cuando llegó al Hospital Reina Sofía, procedente del Hospital de Elche. Me lo presentó mi gran amigo que, hasta hace muy pocos días, ha sido Jefe de la Sección de Enfermedades Infecciosas-Sida del Servicio de Medicina Interna, Dr. D. Alfredo Cano Sánchez (Académico Correspondiente).

Yo dirigía entonces ese centro sanitario y me habían informado previamente sobre la valía profesional del nuevo médico internista. Además, se me dijo que era el esposo de la Dra. Dña. Irene Marín, excelente cardióloga de ese Hospital.

... Siempre he sostenido, y esto es una apreciación personal (pido disculpas por la licencia), que los hombres valiosos, si de verdad lo son, se unen afectivamente a grandes mujeres. Así es el caso.

Ambos habían sido mis alumnos en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y, desde su llegada al hospital, existe una gran y entrañable amistad entre nosotros, de la que me siento muy orgulloso.

El nuevo Académico Correspondiente nació en El Albuñol-Cartagena, en 1974. Por lo tanto, tiene 48 años.

Junto con Irene, son padres de dos preciosas e inteligentes hijas: Irene y Lucía.

Es persona afable, educada y prudente. Algo tímido, prefiere escuchar antes de hablar, lo propio de los sabios.

Digo bien, porque el Dr. Bernal, a su edad, ha demostrado sobradamente ser sabio.

Él representa a una estirpe de médicos capaces de aunar con brillantez la actividad clínica, la investigación y la docencia, siendo ése el paradigma deseable del excelente facultativo actual.

Tras la obtención de la especialidad, su ejercicio asistencial se inclinó hacia las enfermedades infecciosas, así como su actividad docente e investigadora.

Junto con el mencionado Jefe de Sección, las extraordinarias médicos internistas Dras. Muñoz, Tomás y Martínez y las igualmente excepcionales doctoras María Antonia y María José Alcaraz, ambas biólogas, unas grandes enfermeras (como lo es May) y otro buen personal auxiliar sanitario, han creado un grupo investigador puntero, del que Enrique Bernal es motor y es referente.

Es costumbre, en este tipo de discursos, relatar exhaustivamente el Curricular Vitae del miembro entrante. En este caso, les aseguro que sería hartó prolijo, por su gran extensión. Su recorrido aún a cantidad y calidad. No obstante, destacaré muy sucintamente algunos de sus méritos académicos y profesionales:

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia.

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Especialista en Medicina Interna, tras formación como médico residente en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Ya allí, se interesó y formó, fundamentalmente, en las enfermedades infecciosas

Obtuvo el número 1 de su especialidad en la oposición al Cuerpo Superior Facultativo del Servicio Murciano de Salud.

Se inició en la sistemática investigadora y el método científico en la Universidad de Tufts-New England. Boston (USA).

Antes del Reina Sofía, ha trabajado como facultativo especialista de área en el Hospital de Elche y en el de Orihuela.

Estudios del doctorado en las Universidad de Alcalá de Henares y en la Universidad Miguel Hernández.

Ha sido Profesor Asociado en la Universidad de Murcia y en la Universidad Católica San Antonio.

Actualmente es Profesor Contratado Doctor en la Universidad de Murcia.

Es investigador principal o miembro destacado de numerosos trabajos de investigación de I+D+i y otros tantos ensayos clínicos, hasta un total de más de 30. Sólo viendo las cuantías obtenidas para sus proyectos, se puede deducir la importancia científica y categoría de los mismos (algunos superan los 60.000 euros).

Tiene publicadas 120 comunicaciones científicas en revistas médicas de muy alto impacto.

Ha aportado 200 comunicaciones a congresos y reuniones científicas (nacionales e internacionales).

Es el principal asesor del Comité Covid-19 de la Región de Murcia.

Pertenece al Comité Covid-19 del Área VII de Murcia.

Miembro muy activo de la Guía de GeSIDA de los tratamientos antirretrovirales.

Es el organizador principal de 7 actividades de I+D+i, acreditando aparte otros 16 trabajos científicos.

En unos cuantos años, ha devenido en uno de los principales referentes de las enfermedades infecciosas en nuestra Región y en nuestro país.

El Dr. Bernal es también incansable en su labor divulgativa. Tiene una especial facilidad para explicarle al gran público las principales claves de los procesos infecciosos, su origen viral o bacteriano, los mecanismos fisiopatológicos y las enfermedades a que pueden dar lugar.

Durante su futura trayectoria profesional, podrá contemplar cómo las enfermedades infecciosas adquieren rango de especialidad médica. Tras lo recientemente vivido, sobra justificar esa necesidad.

Por si fuera poco, los problemas inherentes al cambio climático incrementarán, aún más, las enfermedades transmisibles y la presencia cotidiana de los médicos infectólogos. Se precisarán líderes brillantes en Salud Pública, Medicina Preventiva, Medicina Tropical, Microbiología y Enfermedades Infecciosas. El Dr. Bernal Morell, sin duda, será uno de los más destacados.

Valga recordar que las enfermedades infecciosas han causado más dolor y muertes a la Humanidad que ninguna otra patología, y que es preciso estar

armados de conocimiento científico y profesionales excelentes para continuar combatiéndolas eficazmente.

Deseo no restar protagonismo al nuevo Académico de esta Corporación, por lo que le daré, inmediatamente, paso para que nos lea su discurso de entrada como Académico Correspondiente, con la seguridad de que aprenderemos todos con él.

Sólo me queda decirles que, como miembro de número que soy, me felicito y felicito a mis compañeros porque, con el Dr. Bernal Morell, entra una nueva y enorme frescura intelectual y un importante activo de futuro en esta docta y bicentenaria institución.

¡Enhorabuena, Enrique!

Desde la absoluta confianza en el acierto de tu elección y convencido de que pronto serás académico de número, te doy, en nombre de todos, la bienvenida.

Gracias.

He dicho.

Murcia, 28 de abril de 2020.

Rafael Pacheco Guevara.

2 Agradecimientos

Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Ilustrísimos. Sres. Académicos.

Autoridades del hospital.

Compañeros.

Queridos maestros, familiares y amigos

Sras. y Sres.

En primer lugar, quiero agradecer la distinción con la que se me honra nombrándome Académico Correspondiente de esta Real Academia.

Quiero manifestar mi profunda gratitud a quienes hoy me acompañan, en especial a mi mujer, Irene que siempre me ha apoyado y estado ahí en los momentos difíciles y me ha servido de guía y ayuda en todos los proyectos que hemos llevado a cabo. A mis hijas, Irene y Lucía.

A mi familia; a mi madre, que siempre me ha respetado y ayudado; a mi padre, que nos dejó hace años, pero que siempre ha estado conmigo y que me ha inculcado los valores de esta vida; a mis hermanas, amigos y familiares. Especial agradecimiento a mis amigos de la carrera, la “Banda Aparte”, un grupo humano excepcional en el que hemos compartido infinidad de experiencias y sigo unido después de tantos años.

Agradecer a mis profesores y amigos que me hayan propuesto para este distinguido reconocimiento, los Dres. María del Carmen Sánchez Álvarez, Rafael Pacheco Guevara y Tomas Vicente Vera.

Por su puesto agradecer a todo el servicio de Medicina Interna el apoyo que he recibido, y en concreto a la sección de Enfermedades Infecciosas, dirigida por el Dr. Alfredo Cano, maestro y amigo que tanto me ha enseñado en los 14 años que llevo en este Hospital. También a mis compañeros de la sección, la Dra. Ángeles Muñoz, la Dra. Cristina Tomás, Mónica Martínez y de la Unidad de Investigación, Toñi, María José Alcaraz y Loles, y nuestros enfermeros May y Marquina (antes Pedro), y auxiliar Teresa. Sin ellos hubiera sido imposible crear esta unidad de reconocido éxito y prestigio que aúna los tres pilares en los que creo que debe basarse la medicina: asistencia, docencia e investigación.

Especial agradecimiento a todo el equipo COVID que han demostrado entereza, confianza, valentía, generosidad y respeto durante toda la pandemia. Han sido un grupo humano extraordinario y que gracias a ellos hemos podido superar con nota esta situación de extrema dificultad.

Agradecer a los profesores que he tenido durante la carrera, y en especial los que me han ayudado durante mi época de residente en el Hospital Ramón y Cajal, como fueron los Dres José Sabán Ruiz de Medicina Interna, Dr. Antonio Hernández Madrid de Cardiología y el Dr. Santiago Moreno Guillén del Servicio de Enfermedades Infecciosas. También agradecer a los Dres. Félix Gutiérrez y Mar Masiá que me dieron la oportunidad de crecer y desarrollarme como infectólogo e investigador durante mi estancia en el Hospital General de Elche, donde hice mi “segunda residencia”.

Y por último agradecer al Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria representado por el Dr. Pablo Ramírez y a la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia representada por Doña María Fuensanta Martínez todo el apoyo recibido en estos años. Gracias a su sustento nuestra unidad de investigación ha crecido de forma exponencial convirtiéndose en uno de los referentes en el campo de las enfermedades infecciosas y en concreto en el VIH y COVID19.

3 Introducción.

La pandemia desencadenada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y que origina la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sacudido con fuerza el sistema sanitario y nuestro estado de bienestar social. Ha dejado muy patente nuestra fragilidad, que no somos muy diferentes al resto de seres que habitan en este planeta y que estamos a merced de la naturaleza. Nos ha bajado de nuestro pedestal de superioridad e invulnerabilidad hasta dejarnos en la realidad terrenal. En definitiva, nos ha dado una lección de humildad. En pleno siglo XXI y a finales de 2019 nadie se imaginaba que unos meses más tarde, en el mundo contemporáneo, en la era de la tecnología, comunicaciones, redes sociales, ... iba a suceder un terremoto de dimensiones colosales que provocaría un giro casi completo a nuestra calidad de vida y al estado de satisfacción humana y social. Nuestra rutina, ritmo de vida, el día a día y en definitiva la realidad que conocíamos iba a verse totalmente truncada por un acontecimiento que no era nuevo, pero para el que no nos habíamos preparado ni concienciado. Sin embargo, de forma extraordinaria ha servido como elemento dinamizador para estimular la creatividad, la cooperación, la unidad y, en definitiva, para aunarnos en un fin común que perseguía un objetivo unívoco. La ciencia y la investigación han sido los pilares que han sustentado la batalla que hemos y estamos librando. No se puede entender ninguno de los logros que se han alcanzado sin la base de la ciencia y la investigación.

En este discurso trataremos de poner de manifiesto los acontecimientos más relevantes que han sucedido durante estos dos años, y algunos de los hitos más importantes que se han logrado gracias a la investigación.

4 Cronología de las pandemias.

El impacto que han tenido las enfermedades infecciosas en la historia de la humanidad es incuestionable. Tomaron especial protagonismo cuando el ser humano empezó a organizarse en sociedad y crear núcleos de personas que convivían en un mismo entorno. Las primeras pandemias comenzaron a documentarse con forme la población mundial iba creciendo y la enfermedad se extendía y afectaba a varias regiones del planeta. Muchas de ellas consiguieron transformar la sociedad en la que aparecieron y, muy probablemente, han cambiado o influido decisivamente en el devenir de la humanidad.

La interpretación de estas y la manera de afrontarlas no ha sido igual durante toda la historia.

Una de las primeras pandemias documentadas fue la popular peste que hizo temblar los pilares del imperio bizantino en el año 541, la famosa **Peste de Justiniano**. La capital perdió un 40% de sus habitantes y en todo el imperio se cobró la vida de 4 millones de personas, e incluso el propio emperador estuvo a punto de morir. Muchos historiadores ven en este debilitamiento del Imperio bizantino una de las líneas divisorias entre el ocaso de la Antigüedad y la floreciente Edad Media.

Una de las más conocidas ha sido sin duda la epidemia de **Peste negra** que vivió su peor brote a mediados del siglo XIV (entre 1346 y 1353) y ocasionó, por ejemplo, solo en la península ibérica, la pérdida de entre el 60 y el 65% de la población, pasando Europa de 80 a 30 millones de personas. Se ignoraba por completo sus causas, su tratamiento, y esto, junto con la velocidad de propagación, la convirtió en una de las mayores pandemias de la historia. Hasta cinco siglos más tarde no se descubrió su reservorio animal. En la Edad Media las ratas convivían con las personas en las grandes ciudades que incluso las desplazaban en transportes hacia ciudades lejanas.

La viruela es una enfermedad conocida desde hace más de 10.000 años y está provocada por el virus *variola*. Era una enfermedad muy grave y contagiosa que diezmo la población mundial con tasas de mortalidad de hasta el 30%. En Europa tuvo un periodo de máxima expansión durante el siglo XVIII, infectando y desfigurando a millones de personas. Durante la época de la conquista se

propagó masivamente en el nuevo mundo afectando de manera terrible a una población indígena desprotegida. Precisamente, fue luchando contra esta enfermedad cuando se descubrió la primera vacuna. En mayo de 1796, una lechera, Sarah Nelmes, consultó a Edward Jenner sobre un sarpullido en la mano. Él la diagnosticó de viruela vacuna y Sarah confirmó que una de sus vacas de Gloucester llamada Blossom (cuya piel ahora cuelga en la pared de la biblioteca de la escuela de medicina de San Jorge, en Tooting), había tenido recientemente viruela vacuna. Edward Jenner se dio cuenta de que esta era su oportunidad de probar las propiedades protectoras de la viruela vacuna dándola a alguien que aún no había padecido viruela. Eligió a James Phipps, el hijo de ocho años de su jardinero. El 14 de mayo hizo algunos raspados en uno de los brazos de James y frotó en ellos algo de material de una de las hendiduras de la mano de Sarah. Unos días después, James enfermó levemente de viruela vacuna, pero volvió a estar bien una semana más tarde. Entonces, Jenner descubrió que la viruela vacuna podía transmitirse de persona a persona, así como de vaca a persona. Fueron los primeros pasos en el desarrollo de una vacuna que culminó en el año 1977 cuando se registró el último caso de contagio del virus que desde entonces se considera extinguido.

Ya en la época Contemporánea destaca **la gripe** que asoló al mundo entre los años 1918 y 1919, la mal denominada Gripe española, que se originó en un hospital en Estados Unidos durante los últimos meses de la Primera Guerra Mundial. Esta virulenta cepa del virus de la gripe se extendió rápidamente por todo el mundo al mismo tiempo que las tropas se repartían por los frentes europeos. Fue una pandemia devastadora que transcurrió en tres oleadas con un fuerte impacto durante la segunda, ocasionando en todo el mundo la muerte de 50 a 100 millones de personas.

Además, han sucedido otras pandemias por virus respiratorios con menor transcendencia, pero no con menos efectos terribles, como fue la gripe asiática por el virus de la gripe A (H2N2) en 1957 procedente de la península de Yunán (China), en la que se registró un millón de muertos en todo el planeta; o la Gripe de Hong Kong provocada por una variante de la gripe A (H3N2) en 1968 y que ocasionó un millón de muertos. Sin duda, una de las más graves y devastadoras ha sido la pandemia del **VIH-Sida** que comenzó con los primeros casos en el año 1981 en Estados Unidos y desde entonces se ha extendido por todo el

mundo. Su origen fue animal y su transmisión es a través de los fluidos corporales, en concreto la sangre y secreciones sexuales. A pesar de que estas vías de transmisión lo hacen menos contagioso, a priori, el desconocimiento inicial permitió que se expandiera con mucha rapidez provocando efectos devastadores y más de 36 millones de muertes en todo el mundo.

Desde entonces hasta la actualidad solo ha ocurrido una pandemia de gran transcendencia, pero con menor impacto en cuanto a número de casos y mortalidad. Fue la pandemia de la gripe A (H1N1) que se originó en México en abril de 2009 y en poco más de 3 meses se extendió por todo el mundo ocasionando miles de muertes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya alertaba desde el año 2005 que podríamos tener una gran pandemia. Especialmente ante la aparición y extensión de brotes de gripe aviar (H5N1) en el sudeste asiático y como no, el surgimiento en el año 2002 de un nuevo coronavirus en China que provocaba un síndrome muy grave denominado Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS).

5 La pandemia por la COVID-19

Nada más comenzar el año 2020 fuimos conscientes que en la ciudad china de Wuhan se había iniciado un brote de neumonía atípica de origen desconocido que afectó en un primer momento a cuarenta y una personas. En menos de 10 días se notificó que se trataba de un nuevo coronavirus y los primeros datos sugerían que el inicio estaba relacionado con un mercado característico de China denominado “*wet market*” donde se vendía toda variedad de animales vivos como muertos, domésticos y salvajes, lo que había facilitado que existiera una reordenación genética y el surgimiento de un nuevo virus.

Durante el mes de enero asistimos con asombro a la aplicación de medidas desde el Gobierno chino que a muchos parecieron exageradas pues se pusieron en cuarentena a más de sesenta millones de personas, se construyeron hospitales en un tiempo record, se redujo la movilidad y se interrumpieron las comunicaciones con el exterior. Pero la pandemia (en ese momento epidemia) no se detenía, avanzaba a pasos gigantescos y así en menos de un mes desde la primera notificación se alcanzaron los 7800 casos, 170 muertes y extensión a 18 países. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró la situación de emergencia sanitaria internacional e instó a trabajar en conjunto para combatir la epidemia.

El primer caso conocido en España llegó el 31 de enero de 2020. Ocurrió en la isla de La Gomera y fue un turista alemán que había contactado previamente con un sujeto que había viajado a la provincia de Hubei. En un principio hubo un goteo de casos esporádicos donde sencillamente se podía establecer la trazabilidad, estaban relacionados con viajes o eran importados desde otros países, por lo que fácilmente era controlable. Esto, sumado a que a finales de febrero en China la epidemia se estaba debilitando y teníamos el precedente del anterior coronavirus, hizo pensar que el problema sería solo de China y que por tanto podría eliminarse. En definitiva, se especuló que sucedería algo similar a lo que ocurrió con el anterior coronavirus. Sin embargo, nada más lejos de la realidad, la epidemia terminó eclosionando y extendiéndose por todo el planeta, por lo que la OMS no tuvo más remedio que decretar el estado de pandemia, epidemia a nivel mundial, el 11 de marzo de 2020.

La Región de Murcia fue la última Comunidad Autónoma a la que llegaron los primeros casos. Mientras que en comunidades como Madrid o La Rioja se

saturaban los hospitales, en Murcia asistíamos estupefactos e intranquilos a lo que estaba sucediendo a nuestros vecinos, preguntándonos por qué no llegaba, ¿tendríamos unas condiciones diferentes al resto?, ¿influyó el clima?, ¿se estaban haciendo mal las pruebas de reacción cadena polimerasa (PCR)? No obstante, aunque se hizo esperar, el primer caso llegó. El 8 de marzo ingresó en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca (por contar con una Unidad de Aislamiento de Alto Nivel) una mujer de 27 años que había realizado un viaje recientemente a Madrid. En ese momento llevábamos en España casi 1000 contagios, estando a la cabeza Madrid, País Vasco y La Rioja. Previamente la epidemia ya había estallado con toda su intensidad en Lombardía (Italia). Allí, actuaron confinando y aislando regiones enteras, reproduciendo lo que habían hecho previamente en China. En cambio, en España, durante ese periodo se habían permitido manifestaciones, mítines y partidos de fútbol. En la Región de Murcia asistimos a como llegaban personas a sus segundas residencias, procedentes de otras comunidades que habían declarado ya cientos de casos. No fue hasta el día 15 de marzo cuando entró en vigor el primer confinamiento en todo el territorio nacional. Fueron momentos de gran ansiedad, miedo y preocupación. Transcurrieron 43 días desde la detección del primer paciente hasta el confinamiento, días en los que se permitió circular libremente al virus, días en los que la curva entró en la exponencialidad y se produjo una explosión de contagios.

La falta de previsión, falta de unidad, descoordinación, lentitud en la respuesta, la excesiva politización, la carencia de material y conocimientos fueron decisivos para que España fuese uno de los países con más afectados tanto en la población general como entre el personal sanitario, siendo especialmente entre los ancianos de las residencias donde esta pandemia ha golpeado con mayor intensidad. Casi el 70% de todos los fallecimientos sucedieron en las residencias. Miles de personas han fallecido solas, sin el apoyo de un familiar que les pueda consolar en sus últimos momentos.

Durante estos 3 meses asistimos a un acontecimiento sin precedentes donde más de la mitad de la población mundial quedaba confinada en sus casas. Se detuvo prácticamente toda la actividad del planeta. La mayoría de los viajes internacionales fueron anulados, las fronteras cerradas y cientos de miles de personas tuvieron que quedarse encerrados en sus casas. Entrábamos en una

crisis social y económica extraordinaria en la que se desplomaron las bolsas, los parados crecían casi al mismo ritmo que los casos y el precio del petróleo se hundió.

Durante esta primera onda asistimos a un colapso del sistema sanitario, donde la improvisación fue la tónica. Hubo escasez de material de protección, camas, respiradores, medicamentos e incluso lugares donde depositar a los cadáveres.

Uno de los problemas más importantes que tuvimos durante la primera onda fue la dificultad para la detección de todos los casos. Había diferentes motivos, pero principalmente por la falta de disponibilidad de técnicas de PCR y los criterios propuestos para la realización de estas pruebas, demasiado estrictos, que solo se limitaban a los viajeros y contactos con personas procedentes de zonas afectadas. Aunque con el tiempo los criterios se fueron relajando y hubo mayor disponibilidad de pruebas, fue insuficiente para detectar a todos los casos, lo que ocasionó una infraestimación desmedida. Solo pudimos hallar uno de cada 10 pacientes. De hecho, en España tuvimos un exceso de mortalidad del 65 por ciento en los meses desde marzo a mayo. Es decir, hubo 46.000 muertes más de las esperadas en una situación normal.

En la Región de Murcia, durante esta primera onda, el número de casos fue proporcionalmente muy inferior al resto de comunidades autónomas, motivado por la llegada tardía de los primeros pacientes, sumado a la aplicación precoz de las medidas de cuarentena de los viajeros, y posteriormente, de la declaración del estado de alarma. Este hecho facilitó que el sistema sanitario pudiera hacer frente, con los recursos que disponía, al aumento de los casos, que fue bajo si lo comparamos con otras zonas del territorio nacional.

Pero ¿por qué sucedió esta primera ola? ¿Por qué nos alcanzó tan desprevenidos? En primer lugar, había una desconfianza excesiva en la OMS debido a la reacción desproporcionada durante la declaración de la anterior pandemia de gripe A en el 2009, donde se generó un estado de alarma mundial y muchos países gastaron miles de millones de euros en hacer provisión de antigripales de poca utilidad terapéutica y vacunas. Además, esta organización ha perdido parte de su prestigio por falta de transparencia, donde ha habido acusaciones de sus miembros y asesores por recibir financiación de compañías farmacéuticas. En segundo lugar, el anterior SARS, un coronavirus de

características similares a este, se pudo controlar y erradicar. En tercer lugar, había una confianza excesiva en nuestro sistema sanitario, “sobradamente capacitado” para hacer frente a cualquier eventualidad sanitaria. En cuarto lugar, se subestimó la patogenicidad y letalidad del virus. Algunos medios de comunicación y expertos indicaban que “tan solo se trataba de una gripe” y que podría controlarse y tratarse de forma similar, por lo que no había nada que temer. En quinto lugar, el desconocimiento del mecanismo de transmisión y las dudas en cuanto a la eficacia de las mascarillas en el control de la pandemia facilitó su diseminación. Desde el principio se minimizó el efecto que podrían tener las mascarillas en el control de la transmisión del patógeno. Aunque se dieron diversos motivos, lo cierto y verdad es que no se disponían de suficientes mascarillas para todos y había que racionalizarlas, y especialmente destinarlas para el personal sanitario que se estaba enfrentando al virus, en muchos casos con material casero y rudimentario. En sexto y último lugar, la llegada de una “avalancha” de pacientes dificulta que cualquier sistema sanitario pueda actuar y atenderlos a todos con las mismas garantías. Todo esto sumado a que se desconocía el manejo de una enfermedad nueva; se carecía de tratamientos eficaces y se adoptó por tratar a los pacientes con lo que se disponía, teniendo en cuenta la poca información que llegaba desde China.

Afortunadamente, las medidas aplicadas funcionaron y los contagios se controlaron en principio. La curva epidémica se doblegó y durante el verano alcanzamos una fase de meseta en la que se buscó la normalidad de todos los sectores. Desde esta primera onda hasta la actualidad, han sucedido cinco más relacionadas con el momento y el tipo de restricciones que se aplicaban. Aunque durante todo el tiempo se ha insistido en el mantenimiento de las medidas preventivas (distancia, lavado de manos, uso de mascarillas), esto no ha sido suficiente y habría que acompañarlas con acciones que reducían la interacción social y que han afectado en mayor grado al ocio nocturno, la hostelería y los eventos multitudinarios. No obstante, la realización de técnicas diagnósticas de PCR o test de antígenos y el hacer el rastreo de los casos, han jugado un papel clave a la hora de poder controlar los brotes y evitar la expansión de los contagios.

Durante todo el proceso se tendió a priorizar “la economía”, el turismo y el bienestar social. Se aprovechaba cualquier atisbo de mejora para relajar las

restricciones, sin tener en cuenta que muy poca gente se había inmunizado, no disponíamos de vacunas y el virus seguía circulando libremente entre nosotros, lo que era un factor determinante para que aparecieran nuevas variantes que pudieran comprometer la inmunidad natural o la de las futuras vacunas, además de que se incrementara su capacidad de transmisión y letalidad. En la antesala de las Navidades se relajaron las medidas con tasas de incidencia muy elevadas, se facilitó la movilidad de las personas y la interacción social. Tras superar la cuarta ola se permitieron los viajes de estudios entre la población joven, el aumento del número de personas en el interior, apertura del ocio nocturno y eventos multitudinarios. Sin embargo, como dato positivo, en la Región de Murcia a penas se hizo sentir la cuarta ola. Mientras que en España se declaraban miles de muertes, aquí sólo se declararon 53 fallecidos, gracias al mantenimiento de algunas de las medidas restrictivas, el número de casos se mantuvo estable durante los meses de abril a junio.

Merece la pena destacar la tercera onda, que ha sido sin duda la más devastadora en la Región de Murcia en cuando al número de fallecidos e ingresados, en la que se infectaron más de 50.000 personas, es decir prácticamente el mismo número de pacientes y ocasionando más del doble de los fallecidos de lo que se llevaba hasta ese momento. En pocos días se logró el número máximo de ingresados, con más de 1100 pacientes hospitalizados al mismo tiempo y 176 en las UCIs. En el Hospital Reina Sofía, un centro de 350 camas, se alcanzó la cifra de 192 pacientes ingresados, de los que 52 requerían ventilación, por lo que hubo que habilitar otras ubicaciones además de la UCI para poder asistirlos de forma adecuada, como en la zona de la cirugía mayor ambulatoria (CMA) y plantas de hospitalización. Durante los meses de enero y febrero tuvimos un 50% más de fallecidos que en toda la pandemia. Cada dos días abríamos un ala nueva de hospitalización con 34 camas cada una, hasta alcanzar la cifra de cinco de las ocho alas del hospital existentes. No obstante, habíamos aprendido de lo sucedido en otras comunidades y de las ondas anteriores. Se había hecho acopio de material de protección, tratamiento y respiradores. Se habilitaron zonas con los recursos necesarios para hacer frente a un aumento importante de casos, pero claro, estos no son ilimitados y temíamos que nos pudiéramos quedar sin espacio para admitir a los pacientes. Todos sabíamos que esto podría suceder si no se detenía el fuerte incremento

de ingresos. Afortunadamente, otros centros hospitalarios no estaban en la misma situación que el nuestro y se pudieron derivar pacientes no covid. Además, durante ese período la frecuentación a urgencias de otras patologías se había reducido drásticamente, entre un 20% y 30%, por lo que había menos ingresos que otros años. Por fortuna, las medidas empezaron a hacer su efecto, los casos disminuyeron, la curva se doblegó y los ingresos se fueron reduciendo de forma progresiva. Sin embargo, tuvimos que esperar al mes de marzo para alcanzar cifras similares a las que habíamos tenido durante la primera ola.

En las últimas ondas empezaron a jugar dos factores primordiales que no habían intervenido previamente. En primer lugar, la llegada de las vacunas. Desde finales de diciembre de 2020 se empezó a vacunar al personal esencial y a los pacientes vulnerables estableciendo categorías por edades y comorbilidades, y en especial a los que estaban ingresados en las residencias, grupo de altísimo riesgo que había sufrido con toda su intensidad el golpe en cada ola. En segundo lugar, fue la llegada de las nuevas variantes, que adquirirían capacidades que las hacían más transmisibles y por lo tanto podrían comprometer el alcanzar la inmunidad de grupo, pero también con capacidad para eludir, aunque fuera en parte, la acción de los anticuerpos neutralizantes, y por lo tanto podrían comprometer la acción de las vacunas. Aunque la cuarta ola fue similar a las previas, la quinta y la sexta han sido diferentes gracias a la acción de las vacunas. En la quinta ola ha habido proporcionalmente más infectados e ingresados entre la población joven no vacunada que en las olas previas. Por ejemplo, en la Región de Murcia, en la quinta ola comparada con la tercera, los jóvenes se infectaban cuatro veces más que los mayores de 70 años. Además, la probabilidad de hospitalización se redujo dos veces y la mortalidad cuatro veces. Aunque influyeron factores como el mayor conocimiento del comportamiento del virus, había mejores tratamientos y mayor disponibilidad de material, las vacunas han tenido un impacto transcendental. En la sexta y última ola influyó la entrada de ómicron, una nueva variante, con más de 50 mutaciones que le confería una mayor transmisibilidad, 5 veces más que su predecesora, con capacidad de eludir en parte la respuesta del sistema inmune, y por lo tanto con mayor riesgo de reinfecciones y de afectar a los vacunados que, sin embargo, ha sido menos virulenta ocasionando entre un 26 y un 78% menos de ingresos en UCI y entre un 42 y un 74% menos de muertes.

Hay que destacar que, en España, en los primeros 18.609 casos notificados, el 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% en la UCI. Tras superar la primera ola, y en el último informe epidemiológico de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del 30 de marzo de 2022, donde ha aumentado de forma considerable la capacidad diagnóstica, el 1,4% requirieron ingreso hospitalario y un 0,1% en la UCI. Globalmente en España, los 11,5 millones de casos notificados hasta el 30 de marzo de 2022 han resultado en 510.920 hospitalizaciones, 48.867 ingresos en UCI y 102.310 defunciones.

La mortalidad ha sido elevada. En España, el Sistema de Vigilancia de la Mortalidad Diaria (MoMo) calculaba un exceso de 86.145 decesos hasta el 6 de julio de 2021, un 5% más que las muertes por COVID-19 notificadas, resultando en una letalidad del 1,8%, superior al 1,7% estimado con las cifras notificadas. En pacientes hospitalizados las cifras de mortalidad son más comparables, estimándose en el 20% de forma global, y el 18% para España. La Región de Murcia ha sido una de las comunidades con la mortalidad más baja del país, y en concreto en nuestro hospital, ha sido del 10%, muy alejada de la media a nivel nacional.

6 Respuesta de la ciencia

La gravedad de la situación ha requerido tener respuestas apresuradas y hemos descubierto que la inmediatez y el funcionamiento de la ciencia no van de la mano. La ciencia necesita un periodo de maduración, hay que repetir experimentos, confirmar los resultados y evaluación continua de los mismos. Las prisas y la necesidad de tener resultados rápidos pueden llevarnos a errores, algunos de ellos muy graves. El entender el funcionamiento de la ciencia es clave para evitar que se generen falsas interpretaciones e incluso bulos más o menos malintencionados.

Debido a la urgencia, muchos de los artículos científicos se han publicado de manera accesible para todo el mundo en forma de *preprints* o prepublicaciones antes de la revisión por pares. Aunque, a priori esto es algo beneficioso al disponer de datos de todo tipo, muchos artículos han sido de baja calidad científica y han podido ser interpretados de manera errónea por personas no especializadas en el tema. Incluso se han considerado como hechos científicos demostrados los resultados publicados de esta forma.

A lo largo de la pandemia hemos podido observar errores muy importantes, algunos de ellos han tenido transcendencia clínica y otros han sido eco en los medios de comunicación.

Durante la pandemia se han generalizado bulos de todo tipo que iban desde el origen del virus hasta tratamientos o remedios, como inyectarse lejía, hacer gárgaras con diferentes sustancias, tomar alcohol, etc. Pero no solo ha habido bulos, también se han publicado diferentes estudios que no se han corroborado pero que han tenido importante impacto mediático. Por ejemplo, el origen del virus relacionado con una manipulación de laboratorio y procedencia del VIH o que el tabaco tuviera un efecto protector.

Desde el punto de vista clínico han sucedido importantes hechos que han influido de forma muy notable en nuestro quehacer del día a día. Hay que recordar que cuando se presentaron los primeros pacientes al hospital solo disponíamos de la escasa información que nos llegaba desde China, donde estaban utilizando tratamientos avalados por resultados de pequeños estudios observacionales. Por ejemplo, el 17 de marzo de 2020, el profesor Didier Raoult presentó un video online en el que comentaba los beneficios de la combinación

de azitromicina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19 que posteriormente fue publicado en una prestigiosa revista de enfermedades infecciosas (*International Journal of Antimicrobial Agents*). A pesar del número bajo de pacientes (solo 22), que demostraba una reducción de la carga viral sin impacto clínico y las múltiples deficiencias metodológicas, el trabajo tuvo un importante impacto y en muchos centros sanitarios se utilizó esta combinación de forma desmedida. Posteriormente, se demostró que tanto la hidroxiclороquina como la combinación no solo no funcionaban, sino que además pueden tener importantes efectos secundarios.

Otro ejemplo de precipitación fue el artículo publicado por el profesor Mandeep R Mehra en mayo de 2020 en la prestigiosa revista *The Lancet*. En este trabajo, que también se analizaba esta combinación supuestamente en más de 96.000 pacientes hospitalizados por COVID19, encontraron que tanto la hidroxiclороquina o cloroquina, solas o en combinación con macrolidos, se asociaban a un incremento de arritmias ventriculares y a una reducción de la supervivencia hospitalaria. Esto llevó a que la OMS paralizara el ensayo clínico con estos tratamientos que llevaba a cabo. El autor tuvo que retractarse de la publicación cuando se comprobó que la metodología no era fiable y la base de datos utilizada era fraudulenta. Posteriormente, la OMS reanudó su ensayo clínico.

Estos son ejemplos de precipitación, búsqueda de la inmediatez por obtener resultados, pero también por alcanzar la fama en una situación de extrema gravedad y de tanto impacto mediático.

En el otro extremo asistimos a un exceso de prudencia en no aceptar la evidencia científica por organismos tan importantes como la OMS. Como ejemplo, fue el retraso en aceptar el uso de mascarillas para la población general a pesar de la evidencia científica que se disponía e incluso después de conocer el gran peso que estaban teniendo los asintomáticos en el contagio. El día 6 de abril de 2020 la OMS publicó un comunicado en el que decía: *“Las mascarillas médicas se deben reservar para los profesionales de la salud. El uso de mascarillas médicas en un entorno comunitario podría crear una falsa sensación de seguridad que, potencialmente, derivaría en una menor aplicación de otras medidas esenciales, como la higiene de las manos y el distanciamiento físico...”*

Esto ha hecho que tengamos que adaptarnos a cada situación teniendo en cuenta la evidencia científica pero también nuestra experiencia y razonamiento médico. Basta como ejemplo el dejar de utilizar la hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir por la cantidad de efectos secundarios que experimentaban y la escasa respuesta clínica que presentaban. Por otro lado, mantuvimos el uso de corticoides e inmunomoduladores a pesar de las recomendaciones iniciales en contra por parte de la OMS, porque éramos conscientes del beneficio clínico que experimentaban nuestros pacientes, especialmente los más graves.

La ciencia funciona muy bien, pero necesita su tiempo para que sea efectiva. Sin embargo, en una situación como la que hemos vivido necesitábamos resultados fiables lo antes posible, inmediatos, y en este caso es importante saber integrar la evidencia científica en el quehacer médico en el que influye la experiencia, intuición y el razonamiento clínico.

Una de las características de la ciencia es que las verdades que encuentra no son absolutas sino relativas y provisionales. Además, deben ser comprobables y verificables. Durante la pandemia se han puesto de manifiesto estas contrariedades, así ha habido ensayos clínicos y estudios observacionales que han demostrado exactamente lo contrario. Basta el ejemplo de tocilizumab, un bloqueante del receptor de la IL-6 usado en procesos autoinmunes que se ha utilizado mucho durante la pandemia gracias a su capacidad para inhibir la tormenta citoquímica causante de la fase inflamatoria que llevaba a los pacientes al desarrollo del síndrome de distrés respiratorio y posteriormente a la muerte. Los primeros resultados de los estudios observacionales demostraban que podría ser útil. Sin embargo, la propia compañía farmacéutica que lo comercializa informó en un comunicado a finales de julio de 2020 que, según los resultados de su ensayo clínico, tocilizumab no había alcanzado el objetivo primario de mejoría del estado clínico de los pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave asociada a COVID19, por lo que desaconsejaban su uso. No obstante, en muchos centros hospitalarios se continuó utilizando en espera de otros ensayos clínicos que estaban en marcha y a la vista de los resultados de los estudios observacionales donde en determinados grupos de pacientes sí que se observaba mejoría clínica. No fue hasta el 11 de febrero de 2021 cuando en otro

ensayo clínico con miles de pacientes, se demostró una reducción de la mortalidad del 14% en los que precisaban oxigenoterapia.

Así es la ciencia, no existen verdades absolutas y los hallazgos deben ser replicables y comprobables. Además, para que progrese, continuamente debemos cuestionarlos.

7 Principales hallazgos científicos durante la pandemia.

Durante la pandemia hemos asistido a una importante movilización científica desde todos los estamentos y especialidades. Nunca en la historia de la humanidad ha habido tanta investigación dedicada a un solo tema. Prácticamente en todos los campos se han destinado recursos materiales y humanos que han aportado en mayor o menor medida su granito de arena para luchar contra la pandemia. La prueba está en que en menos de un mes desde que surgió este coronavirus se publicaron más de 50 artículos científicos, y en poco más de dos años hay más de 235.000 artículos en PubMed. Esto supone más publicaciones que la malaria y más de la mitad de las que ha habido del VIH en toda su historia. Gracias a esto hemos podido avanzar en todos los aspectos que conciernen para poder entender y tratar esta patología.

A diferencia de la pandemia del VIH, que tardó más de 2 años en identificar el agente causal, en este caso, en menos de 10 días se averiguó que se trataba de un coronavirus y los científicos chinos pusieron a disposición de la comunidad científica la secuencia genética del mismo. Esto fue clave para que se pudieran desarrollar las vacunas en tiempo record, buscar y diseñar moléculas que consiguieran bloquear la replicación viral.

Los coronavirus son virus descritos hace relativamente poco tiempo. En 1967 la Dra. June Almeida los pudo visualizar a través de microscopía electrónica. Las imágenes que se obtuvieron le recordaban a la corona solar y decidieron denominarlos coronavirus humanos (HCoV). Actualmente se han descrito siete coronavirus, cuatro de ellos (229E, OC43, NL63 y HKU1) provocan infecciones catarrales leves y cuadros digestivos, aunque en algunos casos pueden desarrollar enfermedades graves en pacientes inmunodeprimidos. Tienen una distribución global y tienden a ser estacionales.

El SARS-CoV-2, es el tercer coronavirus que provoca una enfermedad severa en los seres humanos. Pertenece a la familia de los Coronaviridae, género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus, especie virus SARS (virus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo o grave). Son virus envueltos cuyo genoma está compuesto por una cadena de ARN monocatenario positivo. La secuencia genómica de referencia del SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 está formada por 29.903 nucleótidos y presenta una estructura y orden de los

genes similar a otros coronavirus. El gen ORF1ab codifica una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales. Tras ella se encuentran una serie de genes que codifican proteínas estructurales: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). De todos ellos el gen S es el más largo con 3822 nucleótidos.

El primer coronavirus que causó el síndrome respiratorio agudo severo (*severe acute respiratory syndrome*-SARS) se originó en la Foshan (China) y produjo la pandemia en los años 2002-2003 afectando a 27 países y ocasionando 8096 casos y 774 muertes. El segundo se originó en oriente medio (síndrome respiratorio agudo severo de oriente medio, *Middle East respiratory syndrome*-MERS), en concreto en la península Arábiga en el año 2012 con unas tasas de letalidad muy superiores a su predecesor (aprox. 35%). El primero se erradicó en el año de 2004, mientras el segundo continúa provocando brotes anuales en la misma zona. Un denominador común de todos los coronavirus es que han tenido un origen animal, bien un murciélago o un roedor. En general, ha habido un animal intermediario donde los virus se han ido adaptando para dar el salto e infectar al ser humano. Tanto el SARS-CoV inicial como el MERS lo hicieron desde el murciélago, el primero a la civeta y mapache, y el segundo al dromedario. Mucho se ha especulado sobre el origen del SARS-CoV-2. Estas especulaciones surgen en parte por la falta de transparencia del Gobierno Chino y no dejar que entrara una delegación de la OMS hasta enero de 2021. Con la información que tenemos en este momento, según el informe que emitió la OMS, lo más probable es que el SARS-CoV2 como el resto de coronavirus humanos, tenga un origen natural desde un reservorio de coronavirus en murciélagos y a través de una especie intermedia (aún no identificada) donde se pudo ir adaptando, y posteriormente diera el salto definitivo al ser humano. Según este informe, el SARS-CoV2 guarda una similitud en el genoma del 96,2% con el coronavirus del murciélago RaTG13 y con los coronavirus de los pangolines malayos y chinos del 90,1%. El SARS-CoV-2 tiene una inserción única de cuatro aminoácidos entre los dominios S1 y S2 de la proteína de la espícula (S), que crea un sitio de unión para la enzima furina, el cual aumenta la eficiencia de la infección viral de las células. Aunque el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con RaTG13, solo uno de los aminoácidos críticos es idéntico entre los 2 virus. Sin embargo, todos los aminoácidos críticos son idénticos entre el

SARS-CoV-2 y el pangolin-CoV-GDC. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 pudo haberse originado de la recombinación de un virus similar a pangolin-CoV con uno similar a RaTG13 o bien que los sitios funcionales idénticos en SARS-CoV-2 y pangolin-CoV-GDC sean el resultado de una evolución convergente coincidente. No obstante, la delegación de la OMS no identificó el virus ni en murciélagos ni en pangolines de la zona. Finalmente, concluyeron que el origen más probable era el murciélago y que en algún momento de finales del 2019 pudo saltar al ser humano. Sin embargo, hay cuestiones todavía por resolver como ¿por qué se ha encontrado este virus en aguas residuales en otros países como Italia o Brasil meses antes de los primeros casos de Wuhan?, ¿Por qué no se permitió la entrada de la delegación de la OMS hasta un año más tarde del primer caso?

En el ciclo de replicación, el SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y utilizando la proteasa celular TMPRSS2 (*“transmembrane serine protease 2”*) a la que se une a través de la proteína S. La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución. Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, este se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias. Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés), que estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19. En este sentido, nuestro grupo junto con el Dr. Alfredo Minguela del Servicio de inmunología del hospital Clínico Virgen de la Arrixaca ha trabajado en este campo. Hemos constatado que las células NK (*“Natural Killer”*) pueden jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad. En un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III objetivamos que la expresión de determinados receptores en la superficie de estas células podría predecir la evolución clínica de los pacientes ingresados con COVID19. En concreto, el marcador genético KIR2DS4 aparecía con mayor

frecuencia en aquellos que ingresaban en la UCI y necesitaban ventilación mecánica invasiva. Este dato abre la puerta a que podemos identificar, incluso antes de que infecten, aquellos sujetos que puedan ser más vulnerables a la infección y por lo tanto priorizarlos por ejemplo en las campañas de vacunación o protegerlos adecuando su puesto de trabajo. Además, se podrían desarrollar moléculas o fármacos que bloquearan la expresión de este marcador y así evitar que el paciente desarrollara un covid grave.

También hemos colaborado con el grupo del Dr. Vicente y la Dra. Maria Luisa Lozano del Servicio de Hematología del Hospital Morales Meseguer en diferentes trabajos con el objetivo de entender mejor la fisiopatología trombótica que tienen estos pacientes. Sabemos que una de las causas más importante de empeoramiento clínico y de muerte son los eventos trombóticos. Así, en estudios de autopsias realizados en los primeros pacientes con COVID19 se averiguó que hasta el 87% tenían trombosis a nivel de los vasos pulmonares.

Uno de los problemas más importantes que hemos sufrido durante toda la pandemia es **el surgimiento de las variantes**. El SARS-CoV2 es un virus que muta y lo hace con frecuencia, pero si lo comparamos con otros virus ARN como el de la gripe o el VIH, está a mucha distancia, gracias a que dispone de una enzima, la exoribonucleasa que repara los errores que comete la ARN polimerasa en el momento de la transcripción. Se ha calculado que esa frecuencia de mutación es de dos al mes aproximadamente, esto supone que las variantes que ahora circulan pueden haber acumulado unas 80 mutaciones respecto a la secuencia original del primer aislamiento de Wuhan. Hasta ahora se han descrito miles de mutantes, la mayoría sin ningún efecto o manifestación en el virus. Desde febrero del año 2020 se vienen secuenciando genomas de SARS-CoV-2 lo que ha permitido seguir la evolución a tiempo real del virus y la aparición de nuevos mutantes. Hay ya más de 300.000 secuencias del genoma de SARS-CoV-2 disponibles en las bases de datos. De todas las mutaciones, las que más preocupan son las que afectan al gen de la proteína S, lo que podría afectar a su transmisibilidad y, además, es el lugar donde actúan los anticuerpos, por lo que podrían comprometer la acción de las vacunas y de la inmunidad natural. Las mutaciones más relevantes en estos momentos son N501Y y E484K, en el gen de la proteína S. Están presentes en diversas de las variantes

genéticas y el hecho de que estén apareciendo de manera independiente en varios grupos o linajes sugiere que confieren una ventaja adaptativa al virus.

Desde marzo de 2020 hasta la actualidad han surgido múltiples variantes, algunas de preocupación (según la OMS) y otras de interés, por su capacidad de transmisión, expansión y eludir la respuesta al sistema inmune. Se han denominado coincidiendo con el primer lugar de descubrimiento y posteriormente siguiendo las letras del alfabeto griego: alfa (variante británica), beta (sudafricana), gamma (brasileña), delta (india), ómicron (sudáfrica), etc. Aunque estas variantes se han distribuido prácticamente por todo el planeta, unas han ido desplazando a otras en general atendiendo a su capacidad de transmisión. Nuestro grupo, en un trabajo realizado junto con la Universidad de Murcia y dirigido por el Dr. Cesar Flores pudo constatar que, durante la tercera ola, la variante hispánica (B.1.177) fue la más frecuente en los pacientes ingresados en el Hospital Reina Sofía y fue poco a poco desplazada por la variante alfa (B.1.1.7). La variante hispánica surgió a mediados de junio en la península ibérica y se extendió por toda Europa. Posteriormente, delta ha desplazado a alfa al ser un 50-60% más contagiosa y finalmente ómicron ha adquirido el máximo protagonismo al ser la variante más contagiosa y desplazar al resto. Aunque los datos arrojan una menor virulencia, su elevada contagiosidad la ha hecho especialmente peligrosa, además de reducir la efectividad de algunas vacunas para la infección sintomática, como AstraZeneca, Pfizer o Moderna.

Las variantes son sin duda un problema que puede complicar el control de la pandemia. No obstante, hasta la fecha de la elaboración de este discurso ninguna ha sido capaz de comprometer la efectividad de las vacunas para la covid grave.

Uno de los problemas más importantes que hemos tenido durante la pandemia ha sido reconocer el mecanismo de transmisión por aerosoles del nuevo coronavirus, y no solo por microgotas o por contacto. Actualmente se han demostrado los criterios establecidos por Jones y Brosseau para asegurar que existe transmisión por aerosoles del SARS-CoV2, es decir, los aerosoles generados tenían microorganismos viables, estaban en cantidad suficiente, tienen capacidad para generar infección y los tejidos diana a estos microorganismos eran accesibles. Los aerosoles podrían tanto impactar y

depositarse en las conjuntivas y la mucosa del tracto respiratorio superior, como ser inhalados llegando a cualquier tramo del tracto respiratorio. El riesgo de la transmisión aumenta en la distancia corta, en entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y si se realizan actividades que aumenten la generación de aerosoles como hacer ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar. Existen varios ejemplos de la transmisión de aerosoles como el restaurante de Guangzhou, varios brotes en transportes públicos, ... Me gustaría destacar el brote que hubo en el coro del valle de Skagit en el mes de marzo de 2020. En una estancia cerrada en la que había 60 participantes se contagiaron desde tres posibles casos índices 32 personas y hubo 54 posibles, es decir el 87% de los integrantes del coro. En este ensayo se habían tomado medidas específicas de distanciamiento (0,75 metros entre ellos y 1,50 entre filas) y todos estaban asintomáticos, aunque no llevaban mascarillas. Hubo tres personas que desarrollaron síntomas en pocos días y que podían ser los casos índices en periodo presintomático. Este evento de superdiseminación solo puede ser explicado por la gran cantidad de aerosoles que se generan durante el canto, y la capacidad de estos para generar infección a una distancia mayor de 2 metros.

Un hallazgo muy interesante que se ha observado en cuanto a la transmisión del SARS-CoV2 es que esta no es homogénea y que existe una gran variación en el origen de los casos secundarios que sugiere que no todos los casos contribuyen de la misma forma a la transmisión de la enfermedad. Diversos estudios concluyen que el papel que juegan estos eventos es muy importante en la transmisión del virus, ya que, los valores hallados para el factor de dispersión k (variación con la que se distribuyen los casos secundarios a un caso conocido) oscilan entre 0,08 y 0,43. Esto quiere decir que el 80% de los casos secundarios podría estar producidos por el 10-20% de los casos primarios.

Un hecho que no se observó en un principio fue el impacto de los asintomáticos, tanto en la frecuencia como en la transmisión del virus. Los primeros estudios hablaban de una frecuencia en torno al 1,2%, cuando este porcentaje en realidad era muy superior. En concreto, en España, se calculó que era del 33%. Este hecho es muy importante puesto que los asintomáticos son capaces de transmitir el virus y el retraso en la generalización de las mascarillas a la población global facilitó la transmisión y diseminación de este en los primeros meses de la pandemia.

En cuanto a la clínica de los pacientes, la información que nos llegó desde China desde el principio fue precoz y muy fiable. Los pacientes presentaban dos fases, en la primera aparecían síntomas similares a la gripe, como fiebre, artromialgias, tos seca, cansancio y cefalea, para pasar a una segunda fase a partir de la primera semana donde los pacientes desarrollaban una respuesta inflamatoria con daño pulmonar y aparición de hipoxemia. En ese momento el paciente presentaba dificultad respiratoria, se agravaba el cansancio y el malestar general. La mayoría, un 81%, iban a tener un cuadro leve y se recuperarían con normalidad, aproximadamente un 14%, un cuadro más grave requiriendo ingreso hospitalario, y un 5% ingreso en la UCI, de los que podrían fallecer hasta el 50%. La letalidad en un principio estaba entre el 2 y 3%, especialmente en la población mayor (mortalidad del 14,8% en mayores de 80 años) que eran los que tenían mayor propensión a empeorar junto con los que tenían comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión o la diabetes. Poco a poco se fueron añadiendo comorbilidades como la obesidad, enfermedad cerebrovascular, el cáncer y la inmunosupresión. Desde el principio se observó que los niños se afectaban menos y era raro que desarrollaran complicaciones.

En la evaluación clínica, además de la edad y la existencia de comorbilidades, el disponer de una serie de marcadores analíticos nos ayudaba a predecir que pacientes iban a desarrollar una enfermedad grave. La mayoría de ellos estaban relacionados con la respuesta inflamatoria y en concreto con “la tormenta citoquinica”, junto con los marcadores que indicaban la posibilidad de desarrollar eventos tromboembólicos. Los marcadores han sido la inversión del cociente linfocito/neutrófilo, la PCR, IL-6 o el Dímero D. Otros, como la reducción de la PaO₂/FiO₂ ayudaban a determinar el deterioro respiratorio. Nuestro grupo ha trabajado en este campo de forma muy intensa durante toda la pandemia, interesado en la búsqueda de marcadores pronósticos que ayuden a detectar de forma precoz aquellos pacientes que puedan desarrollar un covid grave. Así, hemos investigado marcadores inflamatorios, de origen trombótico y de disfunción endotelial. El más interesante y que mejor resultado ha dado ha sido la pro-adrenomedulina (pro-ADM), un marcador de disfunción endotelial. En un trabajo realizado junto con el Dr. Luis García de Gadiana del Hospital Universitario Santa Lucía, hemos podido demostrar que el valor predictivo

negativo era muy elevado y que por lo tanto aquellos pacientes que acudían a urgencias y tenían este marcador bajo iban a tener un pronóstico excelente, por lo que se podría optimizar su tratamiento y actitud desde el servicio de urgencias.

El virus no se conformaba con provocar un proceso agudo, también ha desencadenado una enfermedad tardía con síntomas muy variados e inespecíficos que generalmente tienen un impacto en el funcionamiento diario de la persona, como fatiga, dificultad para respirar, disfunción cognitiva, Es lo que se ha denominado COVID persistente o “Long-Covid”. Pueden ser de nueva aparición después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. Además, pueden fluctuar o recaer con el tiempo. Se estima que una de cada cinco personas con COVID tiene síntomas más allá de las cinco semanas y una de cada diez más allá de las 12 semanas. La etiología parece estar relacionada con una respuesta inflamatoria más que por acción directa del propio virus. No existe un tratamiento claro y algunos de ellos se pueden quedar como secuelas. En este sentido, nuestro grupo ha trabajado de forma muy estrecha con el Hospital San Pedro de la Rioja, con el Dr. José Ramón Blanco, y hemos podido constatar que los pacientes que presentaban un covid más grave durante el ingreso podrían continuar con alteraciones de la difusión varias semanas después del alta además de tener algunos marcadores inflamatorios elevados.

En cuanto al diagnóstico, durante el transcurso del año 2020 hemos asistido al desarrollo en tiempo record de múltiples pruebas, como técnicas sofisticadas de PCR (reacción cadena polimerasa), test serológicos y de antígenos. En el momento actual, el diagnóstico microbiológico se basa en la detección del material genético (ARN) del SARS-CoV2 mediante técnica de RT-PCR en exudado nasofaríngeo u orofaríngeo. El gran avance ha sido la posibilidad de disponer de técnicas rápidas de autodiagnóstico como son las pruebas de antígenos. La mayoría se basan en la inmunocromatografía de difusión (lateral-flow) y se presentan en pequeños kits que contiene todo el material necesario. Su principal potencial es el de proporcionar un diagnóstico rápido (15-20 min), en el lugar de atención sanitaria y mediante un procedimiento sencillo y con un bajo coste. De esta manera, se pueden permitir acciones de control de forma inmediata. En este sentido, nuestro grupo ha colaborado con el Dr. José J. Cerón de la Universidad de Murcia en la detección del SARS-CoV2

en saliva, así como la detección de marcadores de inflamación, lo que puede ayudar al diagnóstico y determinar el pronóstico de estos pacientes.

Uno de los problemas más importantes que hemos tenido es el no poder disponer de un antiviral muy potente y eficaz para controlar la replicación viral en las primeras fases de la infección. Desde el principio se empezaron a utilizar fármacos que podrían funcionar en otros virus, con cierta capacidad de inhibición de la replicación viral pero que su eficacia no se había demostrado con este nuevo coronavirus. Los resultados fueron desalentadores y dejaron de usarse. El único antiviral que se ha utilizado ha sido remdesivir. Este fármaco se diseñó inicialmente para tratar al ébola durante la pandemia de 2015 pero no demostró eficacia in vivo y la molécula quedó aparcada. Tras tratar de forma exitosa el primer paciente con COVID que llegó a EE.UU., la agencia americana NIH propuso realizar el primer ensayo clínico con remdesivir. Más adelante, se demostraría que, aunque no reducía la mortalidad, sí disminuía la duración de la enfermedad y la progresión a formas clínicas más severas. Pese a ello la OMS se opuso a su utilización debido a los resultados de su ensayo clínico (Solidarity) en el que no se demostró una reducción de la mortalidad. Un ensayo con deficiencias metodológicas, no ciego, en el que se comparaba con la terapia estándar y no con placebo. El fármaco se ha ido extendiendo y administrándose especialmente a partir de julio de 2020. Según un estudio de simulación, si hubiera estado disponible, habría evitado el 43% de los ingresos en la UCI durante la primera ola y el 24% durante la segunda.

Recientemente han visto la luz nuevos antivirales que tienen como objetivo principal tratar al paciente de forma precoz y evitar así el ingreso hospitalario o la muerte. Así se han comercializado nirmatrelvir/ritonavir y molnupiravir. Su administración oral hace que sean especialmente cómodos. Incluso anticuerpos monoclonales como cilgavimab/tixagevimab que administrado por vía parenteral como profilaxis pre-exposición ha reducido la infección sintomática en más de un 80% en pacientes de alto riesgo.

Además, hay varios ensayos clínicos en marcha y pronto verán la luz nuevos antivirales con diferentes mecanismos de acción, eficacia y vías de administración.

La utilización de antiinflamatorios ha pasado por diferentes etapas. En un primer momento los corticoides estaban incluso contraindicados, para luego

extenderse de forma generalizada tras la publicación del ensayo clínico RECOVERY y demostrar la reducción de la mortalidad. Hoy en día, nadie duda de su eficacia, pero su administración no puede ser indiscriminada, sino en casos concretos en los que se demuestra ya una afectación pulmonar donde los pacientes requieren oxigenoterapia y presentan una respuesta inflamatoria clara. Está por averiguar la dosis adecuada y la duración exacta. Otros inmunomodulares han ido arrojando resultados dispares, y finalmente algunos como tocilizumab (un bloqueante del receptor de la IL6 utilizado en la artritis reumatoide) o el baricitinib (inhibidor de las JAK kinasas usado también en la artritis reumatoide) han ido adquiriendo importancia en el manejo de estos pacientes.

Nuestro grupo ha trabajado de forma muy intensa en este aspecto diseñando protocolos y estudios de investigación, y colaborando con otros grupos en la aplicación de diferentes tratamientos. Quiero destacar, el ensayo COL-COVID promocionado por los Dres Domingo Pascual y Elisa García del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, donde se ha observado que la colchicina no es eficaz en pacientes hospitalizados. También hemos evaluado el impacto que tienen los bolos de 250 mg de metilprednisolona en comparación con 20 mg de dexametasona sin encontrar diferencias significativas.

Merece la pena destacar el gran ensayo clínico que se está realizando desde el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, liderado por el Dr. JM Moraleda que tiene como objetivo evaluar la eficacia de defibrotide en pacientes con COVID grave y que se espera que tenga éxito gracias a sus beneficios en la función endotelial.

Hasta la sexta ola, los casos de reinfección habían sido excepcionales. Con la llegada de ómicron estos se han multiplicado por 12 gracias a su capacidad para eludir la respuesta del sistema inmune. Así, a fecha de emisión de este discurso se han descrito en España 161.441 casos de reinfección de los que se han confirmado 1993, la mayoría de ellos de forma leve o menos grave que el cuadro original. La inmunidad generada tras una infección es muy potente especialmente si ha sido fortalecida por la vacunación previa o posterior al contagio, la denominada inmunidad heteróloga. Uno de los estudios más interesantes publicado en la revista "*Nature*" realizado sobre 77 pacientes que habían presentado un covid leve objetivaron que estos mostraban células

plasmáticas de vida media larga en la médula ósea y células B memoria circulantes tras la infección, por lo que se esperaba que tuvieran una respuesta inmunológica de larga duración. Estos datos arrojan luz y esperanza sobre el devenir de la pandemia.

Sin duda, el hito más importante de esta pandemia han sido el desarrollo de las vacunas. En menos de un año hemos visto asombrados como la ciencia ha sido capaz de desarrollar y comenzar a administrar más de 5 tipos diferentes de vacunas y poner en marcha más de 150 propuestas, empleando estrategias, desde las más novedosas como las de ARNm hasta las más clásicas como son las de virus completos inactivados. ¿Por qué ha ocurrido esto? ¿Cómo es posible que algo que tarda varios lustros o incluso décadas en desarrollarse lo hayamos tenido en menos de un año? Las razones son múltiples pero las principales son las siguientes:

En primer lugar, ha habido una importante colaboración internacional, única en la historia entre gobiernos, empresas, universidades, farmacéuticas. Donde todo el mundo se ha volcado en su desarrollo y se han invertido grandes cantidades de dinero. En segundo lugar, las agencias reguladoras, dada la situación de emergencia internacional, han eliminado parte de la burocracia y reducido los tiempos de espera. Se han podido solapar las fases clínicas de los ensayos, de tal manera que antes de finalizar una, se comenzaba con la siguiente. En tercer lugar, ha habido una máxima participación y ayuda por parte de la ciudadanía, pues miles de voluntarios se han podido reclutar en tiempo record. Esto ha hecho que se hayan podido realizar grandes ensayos clínicos con potencia suficientemente estadística. En cuarto lugar, las vacunas comenzaron a fabricarse sin saber si finalmente se iban a aprobar por lo que estaban disponibles nada más recibir la autorización. En quinto lugar, un hecho importante, es que no se partía de la nada. Antes de la llegada del coronavirus había varios grupos trabajando en proyectos de vacunas de otros virus (SARS, MERS, ébola, zika, VIH entre otros) y se pudo aprovechar la tecnología aprendida.

La primera vacuna se administró en España el día 27 de diciembre de 2020, casi un año más tarde de la descripción de los primeros casos de coronavirus, y desde entonces hasta la fecha de elaboración de este discurso se administrado más 94 millones de dosis y se ha alcanzado más de un 85% de la

población vacunada (un 52% con la dosis de refuerzo), la tan ansiada inmunidad de grupo que no ha sido tal debido a la entrada de las nuevas variantes.

Hasta la fecha, las vacunas de ARNm (Pfizer/BioNtech- BNT162b2 y Moderna-mRNA-1273) le han ganado la partida a las de adenovirus (AstraZeneca/Oxford- ChAdOx1-S y Janssen-Ad26.COV2-S) siendo administradas en más del 80% de los vacunados, en parte principalmente por los efectos secundarios, las dudas en cuanto a los intervalos de administración, su eficacia en diferentes grupos de edad y la mala prensa generada en torno la vacuna de AstraZeneca.

Durante la administración de las vacunas hemos ido comprobando su efectividad en reducir el riesgo de hospitalización y muerte. Los resultados que se han obtenido no son muy diferentes a los ensayos clínicos a pesar de estar en condiciones de vida real y con el agravante de la aparición de las nuevas variantes. Todas las vacunas han demostrado que la efectividad para reducir el riesgo de COVID grave se ha mantenido en torno al 90%. Sin embargo, si que hemos observado que la efectividad en cuanto a adquirir la infección se ha ido reduciendo progresivamente por el efecto de las nuevas variantes (en especial la ómicron que ha sido la última en aparecer) y por la caída de la inmunidad.

Durante la pandemia han ido surgiendo preguntas que se han podido responder gracias a la elaboración de estudios de investigación y ensayos clínicos. Por ejemplo, que la vacunación heteróloga no solo es segura y eficaz, sino que consiguen una mayor inmunogenicidad (vacuna de adenovirus seguida de ARN mensajero); que la dosis de refuerzo es necesaria en los pacientes inmunodeprimidos; que las vacunas de ARN mensajero son seguras y eficaces en embarazadas y en niños, etc. Sin embargo, actualmente quedan muchas dudas por resolver, como ¿cuanto tiempo dura la inmunidad? ¿Será necesario revacunar periódicamente? ¿A qué grupos habrá que revacunar?...

8 Hacia donde nos dirigimos en la pandemia

Nadie puede cuestionar que después de dos años la pandemia de la COVID-19 ha tenido innumerables consecuencias negativas y ha ocasionado un gran impacto desde todos los puntos de vista, especialmente en el sanitario, social y económico. Basta como ejemplo el efecto que ha tenido sobre la salud mental de la población general. Se ha demostrado que el diagnóstico de COVID19 multiplica por tres la prevalencia de depresión, por cuatro la ansiedad y por cinco el trastorno por estrés post-traumático. En un estudio con casi 70 millones de personas se mostró que la COVID19 aumentó casi el doble el riesgo de un primer diagnóstico psiquiátrico en comparación al riesgo de otras enfermedades comunes. Por otro lado, aunque las tasas de suicidio pueden aumentar durante tiempos de recesión económica, las posibles consecuencias de la pandemia en este campo podrían estar aun por desarrollarse. Uno de los grupos que más se han afectado han sido los trabajadores sanitarios. El SARS-CoV-2 ha generado importantes transformaciones en los sistemas sanitarios que se han traducido en una posible afectación tanto de su salud mental como de otros aspectos psicosociales. Se ha observado que los profesionales sanitarios padecen más insomnio, ansiedad, y depresión que la población en general, así como otros problemas de somatización, obsesiones y compulsiones.

La pandemia también ha tenido un impacto negativo en otras patologías. Se ha evidenciado una disminución de las visitas a los servicios de salud no relacionados con la COVID19 en todos los países con independencia del nivel de renta. Estas reducciones afectaron a todos los servicios asistenciales, incluyendo consultas (-42,3%), realización de pruebas diagnósticas (-31,4%), o servicios de urgencias (-44%). El impacto sobre la salud de la demora en la asistencia a otras patologías está aún por ser cuantificado. Algunos estudios sugieren un aumento de muerte fetal y parto prematuro como efectos indirectos de la pandemia en países de ingresos medios y bajos por una reducción en la búsqueda de atención médica.

“Por lo tanto, mantenerse en esta situación durante mucho más tiempo traería consigo graves repercusiones y es algo que sería muy complicado de sobrellevar. Sin embargo, las previsiones no han sido muy alentadoras desde el principio. Ya en un estudio de la Universidad de Harvard publicado en el mes de

mayo de 2020 en la prestigiosa revista “*Science*” alertaban que podríamos continuar con oleadas intermitentes hasta el año 2024. Para ello tuvieron en cuenta variables como la duración de la inmunidad, la existencia de inmunidad cruzada con otros coronavirus, la variación estacional de la transmisión, intensidad, duración y el momento de instauración de las medidas. Por suerte, actualmente disponemos de una diversidad de vacunas que pueden cambiar este escenario. Debemos tener en cuenta una serie de condicionantes que van a influir en el devenir de la pandemia. En primer lugar, estaría la duración de la inmunidad adquirida frente al coronavirus sea por vía natural o tras la vacunación. Si esta es duradera podría hacer que el virus terminara por desaparecer en 4 o 5 años (no erradicarse al existir reservorio animal). Por el contrario, si la inmunidad no es permanente podría entrar en circulación regular y comportarse como la gripe, con brotes estacionales. En segundo lugar, está el propio virus. Ya hemos visto que es capaz de mutar y dar lugar a variantes más transmisibles y algunas con capacidad de eludir, al menos en parte, la respuesta al sistema inmune y a las vacunas. Un virus más transmisible, implicaría vacunar a un mayor número de personas para lograr la inmunidad de grupo. Si es capaz de eludir la respuesta a las vacunas habrá que modificarlas y por lo tanto revacunar o bien desarrollar vacunas multivalentes. No obstante, la inmunidad cruzada generada podría ser suficiente para evitar las complicaciones y la mortalidad. Las nuevas variantes son un problema al que nos tenemos que enfrentar para dar fin a la pandemia. Por otro lado, el acúmulo de mutaciones podría originar un virus menos lesivo, más adaptado al ser humano y comportarse como otros coronavirus causantes del resfriado común. En tercer lugar, está la población. Después de más de dos años, la fatiga y el hartazgo son muy patentes y no es para menos. Muchos han perdido un ser querido y todos nos hemos sometido a confinamientos, limitaciones de la libertad y restricciones importantes. Además del bombardeo continuo de cifras y datos de casos, ingresos y mortalidad. El impacto psicológico es incuestionable y la mella que ha dejado puede repercutir negativamente en la resiliencia global. En cuarto lugar, está la respuesta proporcionada desde los servicios de salud pública para el control de los brotes, uso de rastreadores, realización de pruebas PCR, aislamiento de casos y seguimiento de contactos. Una labor adecuada evitará la expansión del coronavirus.

En este momento, existen aún muchas lagunas y pocas certezas. Son numerosas las variables que tenemos que considerar y aún desconocemos el impacto que tendrá la aparición de las nuevas variantes, la reducción de la eficacia de las vacunas frente a cada variante, la inmunidad cruzada entre ellas y la versatilidad del comportamiento humano. Si disminuye la inmunidad frente a la infección del SARS-CoV-2 o la derivada de la vacuna, la probabilidad de que la COVID-19 se convierta en una enfermedad estacional o endémica sería muy patente. Esto traería consecuencias trascendentales pues implicaría un cambio en los sistemas de salud y en la cultura de la sociedad, especialmente la población de riesgo en los meses de invierno. Debemos estar preparados organizando los sistemas de vigilancia y salud pública, la respuesta médica, social y económica (ref. 23).”

9 Conclusiones.

En conclusión, la pandemia de la COVID19 ha tenido un impacto social, sanitario, humano y económico colosal cuyas repercusiones van a persistir durante muchos años.

La vacunación ha sido sin duda el arma más determinante y con mayor impacto que nos ha permitido combatir de forma eficaz a este virus, y gracias a ella podremos lograr la tan ansiada normalidad. Durante este tiempo hemos tenido que recurrir a nuestra tenacidad, perseverancia, paciencia, esfuerzo y voluntad, para poder sobreponernos a esta inusual situación. En un primer momento con menos certezas y luego con más evidencias, lo que nos ayudaba a actuar con una mayor seguridad.

Hemos aprendido que para salir de una situación como la que estamos viviendo es fundamental actuar y dirigir todos nuestros esfuerzos en una única dirección. Las actitudes derrotistas, dañinas o egoístas no llevan a ningún lugar y no permiten crear o generar un ambiente propicio para derrotar al enemigo común que nos estaba venciendo.

Gracias a la ciencia y la investigación hemos podido avanzar y lograr un estado de bienestar en poco más de dos años. Han asentado las bases para poder entender mejor el comportamiento de este virus, cómo se transmite y cómo nos podemos proteger. Comprender la patogenia y la clínica, que han sido el sustento fundamental para poder reconocer a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones y peor pronóstico. Conseguir herramientas que nos permitan diagnosticar de forma rápida y fiable. Además, hemos podido asentar las bases para desarrollar tratamientos eficaces. Y, por último, gracias a la investigación se han elaborado las vacunas en tiempo record. Es verdad que ha podido ser por un golpe de suerte. Muy pocos pensaban que íbamos a tenerlas en tan poco espacio de tiempo y menos que iban a ser tan efectivas. Pero la suerte no aparece si no se busca, y la manera de buscarla es con el esfuerzo, el trabajo en equipo, la perseverancia y la pericia, básicos para que la ciencia sea productiva y avance.

La ciencia se basa en el método de ensayo y error, necesita tiempo, tiempo que no teníamos. Por eso, es muy importante estar prevenidos, anteponernos a lo que pueda suceder en los años venideros. Es necesario hacer previsiones e

invertir en investigación. La ciencia no es gratis, se necesitan fondos y en muchos casos cuantiosos. Pero la ciencia no es gasto, es inversión. Cualquier investigación por muy pequeña que sea contribuye, es una aportación más que suma en la generación del conocimiento. No podemos ser cortoplacistas, a largo plazo siempre va a ser rentable. ¿Qué hubiera pasado si hace años se hubieran aprobado proyectos para estudiar los virus que existían en los murciélagos? O por el contrario, ¿qué hubiera sucedido si años atrás no se hubiera invertido en la tecnología de ARN mensajero para las vacunas?

La investigación es fundamental para seguir avanzando, mejorar, desarrollarnos, anticiparnos y contrarrestar el efecto que puedan tener los agentes nocivos actuales y los venideros.

10 Referencias.

1. Blanco J-R, Cobos-Ceballos M-J, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* junio de 2021;27(6):892-6.
2. García de Guadiana-Romualdo L, Martínez Martínez M, Rodríguez Mulero MD, Esteban-Torrella P, Hernández Olivo M, Alcaraz García MJ, et al. Circulating MR-proADM levels, as an indicator of endothelial dysfunction, for early risk stratification of mid-term mortality in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* octubre de 2021;111:211-8.
3. Bernal E, Gimeno L, Alcaraz MJ, Quadeer AA, Moreno M, Martínez-Sánchez MV, et al. Activating Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors Are Associated With the Severity of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 15 de julio de 2021;224(2):229-40.
4. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 de febrero de 2021;384(8):693-704.
5. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? *JAMA.* 9 de febrero de 2021;325(6):529-31.
6. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 1 de mayo de 2021;397(10285):1637-45.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
8. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 27 de agosto de 2021;
9. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Rauseo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature.* julio de 2021;595(7867):421-5.

10. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. BMC Infect Dis. 21 de agosto de 2021;21(1):855.
11. Fongaro G, Stoco PH, Souza DSM, Grisard EC, Magri ME, Rogovski P, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in human sewage in Santa Catarina, Brazil, November 2019. Sci Total Environ. 15 de julio de 2021;778:146198.
12. Muehlschlegel PA, Parkinson EA, Chan RY, Arden MA, Armitage CJ. Learning from previous lockdown measures and minimising harmful biopsychosocial consequences as they end: A systematic review. J Glob Health. 22 de mayo de 2021;11:05008.
13. Kisely S, Warren N, McMahon L, Dalais C, Henry I, Siskind D. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. BMJ. 5 de mayo de 2020;369:m1642.
14. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, Clark J, To EJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review. BMJ Open. 16 de marzo de 2021;11(3):e045343.
15. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. junio de 2021;9(6):e759-72.
16. Soriano A, Montejano R, Sanz-Moreno J, Figueira JC, Grau S, Güerri-Fernández R, et al. Impact of Remdesivir on the Treatment of COVID-19 During the First Wave in Spain. Adv Ther. julio de 2021;38(7):4057-69.
17. Pascual-Figal DA, Roura-Piloto AE, Moral-Escudero E, Bernal E, Albendín-Iglesias H, Pérez-Martínez MT, et al. Colchicine in Recently Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Controlled Trial (COL-COVID). Int J Gen Med. 2021;14:5517-26.
18. <http://mscbs.gob.es>. (acceso 24/10/ 2021)
19. https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/#google_vignette. (acceso 18/08/ 2021)
20. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.20.21262158v1>
21. <https://microbioblog.es> (acceso 02/11/ 2021)
22. <https://www.murciasalud.es/principal.php> (acceso 02/11/ 2021)

23. Enrique Bernal. Más allá de la inmunidad de grupo. Lunes, 8 de marzo de 2021. <https://www.laverdad.es/opinion/alla-inmunidad-grupo-20210307013808-ntvo.html>

24. Ignacio López- Goñi. Preparados para la próxima pandemia. Reflexiones desde la ciencia. Ediciones Destino. 2020.

25. https://historia.nationalgeographic.com.es/a/grandes-pandemias-historia_15178/4 (acceso 02/11/ 2021)

26. World Health Organization 2021. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 2021. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1 (acceso 24/10/ 2021)

27. https://momo.isciii.es/public/momo/dashboard/momo_dashboard.html

28. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. N Engl J Med. 7 de abril de 2022;386(14):1377-80.

29. Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments : A Retrospective Cohort Study. Ann Intern Med. 15 de marzo de 2022;

30. Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, Peterson E, Adjei S, Binder AM, et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods - United States, December 2020-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 28 de enero de 2022;71(4):146-52.