

La familia Coronaviridae incluye una amplia variedad de virus (coronavirus), entre los cuales se encuentran siete especies que son patógenos en humanos: cuatro de ellas son causa frecuente de enfermedades leves respiratorias, gastrointestinales y conjuntivitis; otras tres, el SARS-CoV, MERS-CoV y el nuevo 2019-nCoV causan formas graves de enfermedad respiratoria aguda. Numerosas especies de coronavirus infectan a mamíferos y aves, siendo los murciélagos uno de sus reservorios primarios principales.

El brote de SARS (2002-2004) se saldó con 8098 casos y una letalidad del 9,5 %. Por su parte, el brote de MERS se inició en 2012, aún está activo y acumula 2506 casos y una letalidad del 34,4 % (hasta enero/2020). Ahora asistimos a la emergencia de un nuevo coronavirus (2019-nCoV) (JAMA, 23/enero 2020).

En diciembre de 2019 se ha iniciado un brote de enfermedad respiratoria aguda en China, causado por un nuevo coronavirus (2019-nCoV). La evolución de este brote está siendo explosiva con un importante incremento diario de casos, sin que se pueda, por el momento, predecir la extensión y el impacto global del brote a medio plazo.

Por tercera vez en las últimas décadas, un coronavirus zoonótico ha consumado el salto entre especies para infectar al hombre. Los primeros estudios epidemiológicos y virológicos muestran que el nuevo coronavirus 2019-nCoV comparte un 75-80 % el genoma del virus del SARS y con coronavirus del murciélago, sin que se haya desvelado el reservorio intermedio (J Med Virol, 22 de enero; NEJM, 24 de enero). Conviene volver la mirada y repasar las lecciones aprendidas con el SARS, para encontrar algunas posibles explicaciones al nuevo 2019-nCoV.

A fecha de hoy hay pocas certidumbres, aunque la investigación es intensísima en todo el mundo, y la cooperación de las autoridades y los científicos de numerosos países también notable (Nature, 22 de enero). También ha sido extraordinario el esfuerzo de numerosas publicaciones científicas (NEJM, The Lancet, etc.) en la difusión de información sobre el brote, aunque en este punto habría que advertir de que por la competencia entre ellas y el interés y las prisas por ofrecer respuestas a las dudas se están publicando informes sin los controles de calidad habituales en ellas, lo que debiera acompañarse de un extra de prudencia a la hora de interpretarlos. Finalmente, destacar la importancia de las redes sociales, como factor multiplicador en la difusión de la información (y, a la par, de la “desinformación”). Su papel es clave en la generación y, su contrario, la contención del pánico y la irracionalidad (como era de esperar, no han tardado en aparecer teorías conspiranoicas, que achacan el brote de coronavirus a malvados y ocultos intereses, y los que simplemente promueven la desconfianza en las autoridades sanitarias a distintos niveles). Los profesionales sanitarios están éticamente obligados a huir de estas posiciones. En este punto es oportuno destacar la excelente labor de información y moderación de las autoridades sanitarias españolas a través de la comunicación desplegada por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) y su director, Fernando Simón.

El Comité de Emergencias de la OMS declaró, el pasado 30/enero, el brote de 2019-nCoV como “emergencia de salud pública de interés internacional”, tras una anterior reunión una semana antes en la que la descartó provisionalmente.

Preguntas en espera de respuestas

Son numerosas las preguntas que están en espera de una respuesta. Algunas de las más relevantes pueden ser:

¿Cuál es el origen del nuevo coronavirus? No se ha establecido qué tipo de animal ha servido de transmisor o fuente de coronavirus, y el mecanismo de transmisión, que hayan podido dar lugar a la emergencia de este nuevo patógeno humano.

Mecanismos y capacidad de transmisión entre humanos. Se supone una transmisión respiratoria a través de gotitas de Flügge y contacto, se ha comprobado capacidad para transmitirse entre humanos, incluso desde personas asintomáticas, aunque se estima que es limitada y de escaso rendimiento. Se han publicado numerosas estimaciones del R0 (número básico de reproducción), situadas en un amplio rango (entre 1,4 y 4). Según una estimación del Imperial College of London, con un R0 de 1,5-3,5 sería necesario bloquear al menos el 60 % de las transmisiones para lograr el control del brote actual. La OMS, por su parte, estima de forma preliminar un R0 de 1,5-2,5, lo que situaría este caso en el rango bajo de contagiosidad comparada con otras infecciones, aunque advierte de que se necesitan más datos e información para conocer con precisión la capacidad de transmisión del nuevo microorganismo. En todo caso debe evitarse la interpretación demasiado simplista del R0, ya que es una variable dependiente del contexto y por tanto no aplicable de forma automática a cualquier escenario.

Perfil clínico de la infección por 2019-nCoV: porcentaje de infecciones asintomáticas, formas clínicas (alrededor del 20 % de formas graves) y letalidad (por el momento la letalidad de los casos reconocidos se sitúa ligeramente por encima del 2·%) (JAMA, 5 de febrero de 2020). Un primer informe de 41 pacientes hospitalizados ha mostrado los primeros datos precisos (Lancet, 24 de enero de 2020). Una empresa alemana (Genekam) ya ha comercializado un test de PCR para la detección del 2019-nCoV al precio de 7 euros/unidad.

La investigación es intensa en todos los campos, incluidos el de los antivirales y el de los candidatos a vacunas.

Situación actual

China

Otros países

Total

Núm. de casos confirmados

14·411

146 (en 23 países)

14·557

Muertes (letalidad)

304 (2,1 %)

1 (Filipinas)

305

Formas graves

2111 (14,6·%)

Fuente: OMS, 02/febrero de 2020

Situación global actual

La situación global es cambiante día a día, con numerosos nuevos casos añadidos cada día (ver tabla adjunta e infografía).

Para seguir la evolución del brote se pueden consultar las fuentes de información mencionadas al final. El CDC chino informa hoy 03/febrero de 17·205 casos confirmados y 361 muertes.

En Europa, hasta el 02/febrero, se han registrado 23 casos, de ellos uno en España (ECDC, 03/febrero).

Medidas de control

China ha impuesto extraordinarias medidas de restricción del movimiento de docenas de millones de personas, apenas dos semanas después de los primeros informes sobre el brote. Son medidas de carácter excepcional que abonan la tradicional desconfianza en la transparencia de las autoridades chinas, y de las que, en nuestro entorno no hay experiencias ni legislación específicas. También, numerosos países han establecido muy variadas formas de controles y limitaciones al movimiento de personas con los ciudadanos procedentes de China. En todas estas medidas pesan mucho los razonamientos políticos locales, obviando las escasas pruebas científicas sobre el impacto y validez de estas medidas en la difusión de brotes como el del nuevo coronavirus.

Como en la gripe y otras infecciones respiratorias, las medidas de carácter general y de aplicación individual, como el lavado de manos y la higiene respiratoria y ambiental, son las medidas más efectivas a poner en marcha. Y, en el caso de la gripe, la vacunación antigripal en cada temporada.

Una de las consecuencias derivadas de la irrupción del brote de 2019-nCoV está siendo la desviación del foco de interés social, alejándolo de problemas de impacto real muy elevado como es el de la propia gripe.

Entre las medidas de control de la difusión de la infección de las infecciones respiratorias, y de este nuevo 2019-nCoV, no se encuentra el uso de mascarillas faciales (las de tipo estándar o "quirúrgicas"), cuyo uso en entornos comunitarios no está indicado. Las consecuencias demostradas de un uso indebido de estas son: promueve el miedo y la discriminación de personas o colectivos, es una medida por sí sola insuficiente para proteger de la transmisión de infecciones

respiratorias, alto coste, y produce una falsa sensación de seguridad que puede comprometer la adherencia de otras medidas generales más importantes (OMS, 2020).

Investigación en vacunas frente a coronavirus

La investigación en el campo de las vacunas contra los coronavirus está, en general, en fases muy preliminares. Se ha enfocado hacia el control de infecciones que afectan al ganado bovino y porcino y animales de compañía (perros), aunque el SARS en 2003 y sobre todo el MERS (2012), por su elevada mortalidad, han impulsado su investigación. Incluso investigadores españoles (L. Enjuanes, Centro Nacional de Biotecnología del CSIC) han participado activamente. Sin embargo, no ha habido avances significativos.

Hace ya unos años, la OMS incluyó a las infecciones por coronavirus entre las prioridades a investigar. Ahora, tras la emergencia del 2019-nCoV, este campo ha recobrado interés y financiación.

CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), ha destinado una importante cantidad para financiar tres programas para el desarrollo de vacunas. Son programas ya iniciados con ocasión del MERS, pero que ahora se adaptarán para dar respuesta al reto del 2019-nCoV. Los proyectos que recibirán los fondos son: 1) Desarrollo de vacunas basadas en ADN específico insertado en células del huésped que le aportarán capacidad de producción de anticuerpos altamente específicos (Inovio); 2) Plataforma de producción de antígenos mejorados, mediante la tecnología de la "abrazadera o pinza molecular", que reducen la inestabilidad de los antígenos expresados (Universidad de Queensland); y 3) Plataforma de producción de ARNm para la producción de proteínas intracelulares. Estos son programas que exploran objetivos tanto terapéuticos como preventivos.

Aunque la carrera en busca de una vacuna ya ha empezado (concretamente el fin de semana del 10-12/enero) no es fácil poder contar con algún producto disponible para estudios en fase I/II antes de 4-6 meses (Science, 27 de enero).

Candidatos a vacunas contra el coronavirus en desarrollo

Las vacunas frente a los coronavirus se encuentran en fases de desarrollo muy iniciales, enfocadas hasta ahora al control de algunas infecciones que afectan al ganado bovino y animales de compañía, y el MERS, que se ha mostrado como una infección con elevada mortalidad.

A continuación se hace una breve reseña de los avances recientes en el desarrollo de las vacunas frente al MERS-CoV, que con seguridad se reconducirá adaptándose al objetivo de cubrir al nuevo 2019-nCoV (Front Microbiol. 2019;10:1781).

Los candidatos a vacunas en investigación se agrupan en seis grandes grupos: virus completo inactivado, virus atenuado, vector viral, vacuna de ADN, subunidades y partículas. En general están basadas en la proteína S de la espina viral, aunque también en otras como la de la nucleocápside (N), la envoltura (E) e incluso en proteínas no estructurales (NSP16).

Aunque la protección contra MERS-CoV está mediada principalmente por la inmunidad humoral, las respuestas de las células T son cruciales para el resultado final. La inducción de respuesta en las

mucosas se plantea como un objetivo de mejora de la respuesta sistémicas, deseable, pero que constituye un reto adicional.

De un conjunto de más de 30 productos en estudio, hasta ahora, tres candidatos a vacunas frente al MERS-CoV han alcanzado las fases 1 y 2; una vacuna de ADN y dos vacunas basadas en vectores virales:

GLS-5300. Vacuna basada en un plásmido de ADN que expresa la proteína S del SARS-CoV (fase 1, (NTC02670187), completado y con resultados publicados (Lancet Infect Dis. 2019;19(9):1013-22).
GLS-5300. Otro estudio aún en curso (fase 1-2, NTC03721718).

ChAdOx1-MERS. Vacuna basada en un vector de adenovirus del chimpancé (fase 1, NCT03399578), en curso.

MVA-MERS-S. Vacuna basada en un vector MVA (virus vaccinia modificado Ankara) (fase 1, NCT03615911), completado, aún sin resultados publicados.

Vacunas basadas en vectores virales

Los adenovirus humanos han mostrado eficacia como vectores de genes que expresan la proteína S de algunos coronavirus en modelos animales, pero cierta inmunidad preexistente, que es frecuente en la población humana en todo el mundo, entorpece su uso en vacunas. Un adenovirus del chimpancé, ChAdOx1-MERS, salva este problema, y ya cuenta con estudios en fase 1. El virus MVA como vector también ha mostrado potencial en la protección frente a los coronavirus. Se estima que estas vacunas no necesitarían adyuvantes para lograr una respuesta óptima, lo que facilitará el curso de la investigación.

Vacunas de ADN

Estas vacunas están compuestas por un plásmido recombinante que codifica antígenos. Al parecer su producción es más sencilla y de menor coste. Se investigan distintos procedimientos de administración además de la simple inyección, como son el uso de dispositivos de electroporación y “pistolas de genes” (gene gun), que mejoran el rendimiento pero encarecen y dificultan el proceso de vacunación. Los resultados con genes que expresan la proteína S del coronavirus son alentadores, pues inducen una potente respuesta de anticuerpos neutralizantes y de células T.

Intensificación de la respuesta mediada por anticuerpos no neutralizantes

El fenómeno de la “intensificación de la respuesta mediada por anticuerpos no neutralizantes” (antibody-dependent enhancement, ADE) comprobado en casos de dengue y otros flavivirus, gripe y ébola, consiste en una respuesta de anticuerpos no neutralizantes después de una infección o vacuna, que facilitan la infectividad de una posterior infección. Este complejo fenómeno, a veces expresado como “tormenta de citoquinas”, se ha comprobado con el SARS, pero no con el MERS, pero, en todo caso, su investigación es un requisito imprescindible para el desarrollo de vacunas contra coronavirus.

Retos pendientes

Una de las dificultades a las que se enfrenta la investigación de estas vacunas es la disponibilidad de modelos animales. Los más adecuados desde el punto de vista teórico son distintas variedades

de primates (chimpancé, macaco, tití) o de camellos, lo que resulta muy costoso y choca con preceptos legales asentados en algunos países. Los roedores pequeños, modelos animales más asequibles, no se infectan de forma natural por el MERS-CoV por lo que es necesario recurrir a ratones transgénicos que están siendo producidos después de resolver enormes dificultades técnicas y son aún costosos.

Por lo dicho, la financiación de la investigación y las limitaciones de las instituciones y de la industria farmacéutica han impuesto un ritmo de bajo nivel al desarrollo de una vacuna frente al MERS. También el hecho de que la difusión de la infección fuera de la península arábiga ha sido muy limitada y asociada a transmisión nosocomial casi exclusivamente.

Sin duda la emergencia del 2019-nCoV cambia el escenario global. Aunque la difusión de la infección fuera de China sea muy limitada, este país tiene recursos suficientes como para dar un impulso definitivo al desarrollo de vacunas frente al coronavirus. Algunas fuentes han declarado que contarán con una vacuna en un corto intervalo de tiempo, pero siendo optimista hay escasas probabilidades de lograr avances significativos en menos de 6-12 meses (a pesar de la impresionante capacidad demostrada en la construcción de un establecimiento sanitario para atender a más de 1000 pacientes hospitalizados en apenas una semana).

-oOo-

Adenda, 8 de febrero de 2020: el International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) ha denominado al nuevo coronavirus como SARS-CoV-2, y la OMS denomina COVID-19 al conjunto de formas de enfermedad causadas por el nuevo virus.