

“Empezaremos por la palabra pandemia, que indica una situación de alerta sanitaria debida a la aparición rápida de una enfermedad grave en numerosos países. Este es el caso de la Covid-19”.

# Las palabras detrás de la pandemia

Ignacio de Blas



“Los virus no son seres vivos (no se les puede matar, el término correcto es inactivar).”

Seguramente ya sabrás lo que es una **epidemia**, que se define como un aumento brusco del número de enfermos en una población. Es lo que ha ocurrido en España, desde la aparición del virus en febrero, el número de casos de Covid-19 ha aumentado rápidamente, hasta alcanzar un máximo. A partir de ese momento el virus empezará a propagarse más despacio y cada vez aparecerán menos nuevos casos.

Sin embargo, el virus SARS-CoV-2 es muy probable que no desaparezca y la enfermedad Covid-19 se convierta en una **endemia**. Y veremos que la aparición de nuevos casos sigue de forma constante (con pequeñas variaciones), pero esta vez en menor cantidad.

Lo esperable es que ocurra lo mismo que con otros coronavirus respiratorios humanos (CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43 y CoV-HKU1) y con la gripe, que tienen una **presentación mixta**. Durante todo el año se producen unos pocos nuevos casos cada semana (es lo que llamamos **canal endémico**), hasta que llega el invierno, donde vemos un aumento rápido de casos (es el **brote epidémico estacional**).

Aprovecho para comentar un tipo especial de presentación de enfermedades que se denomina **anademia**. Aparentemente se trata de una epidemia a pequeña

escala que solo afecta a unos pocos individuos, pero que se caracteriza porque el patógeno no se transmite desde los enfermos a los sanos. Es lo que ocurre con algunas toxiinfecciones alimentarias, como la producida por la triquina (un parásito común en la carne de los jabalís, que produce la enfermedad solo en aquellas personas que hayan comido carne mal cocinada de jabalís infectados).

Supongo que llega el momento de hablar del virus. SARS-CoV-2 es un coronavirus, concretamente un Betacoronavirus, de la misma familia que CoV-OC43 y

**E**n estos últimos meses parece que todo el mundo está haciendo un curso acelerado de epidemiología, y el vocabulario popular se ha enriquecido notablemente con términos científicos. Mi intención en este artículo es explicar algunos de estos términos en el contexto de la pandemia de Covid-19.

Empezaremos por la palabra **pandemia**, que indica una situación de alerta sanitaria debida a la aparición rápida de una enfermedad grave en numerosos países. Este es el caso de la Covid-19, una enfermedad causada por un nuevo virus denominado SARS-CoV-2 que apareció en China a finales del año 2019 y se ha extendido en pocos meses por la mayoría de los países del mundo causando numerosos enfermos y muertos.



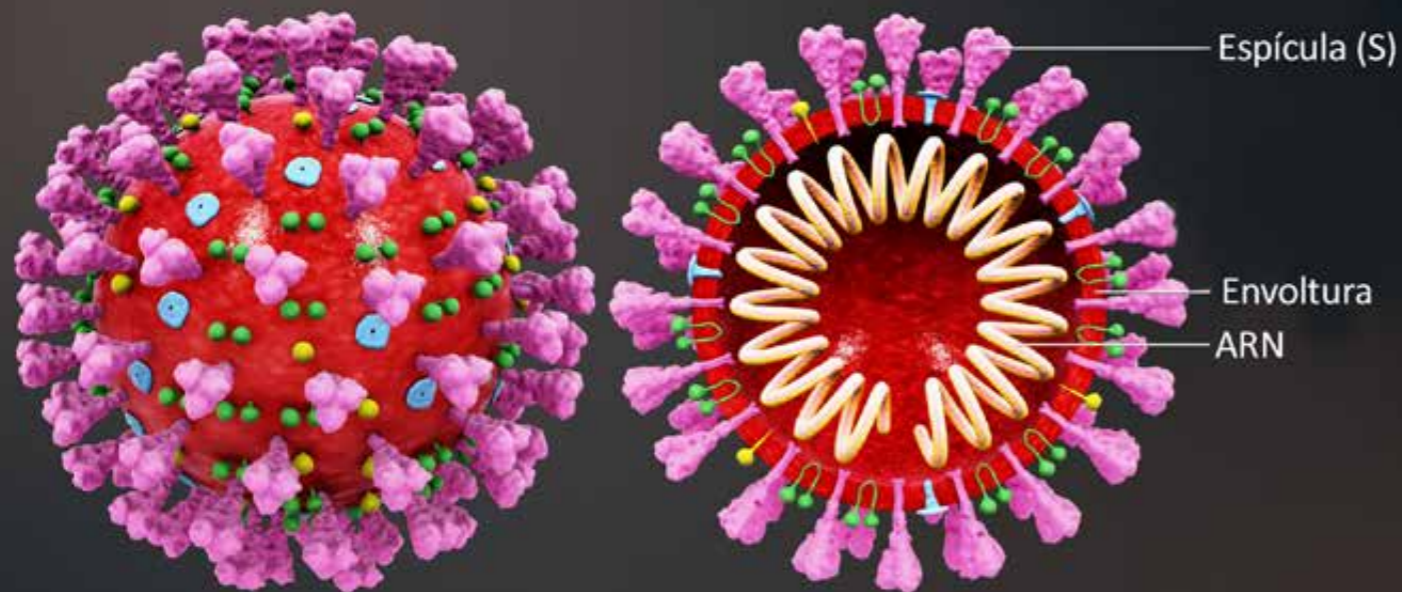
CoV-HKU1, y de otros virus más famosos como el SARS-CoV-1, que apareció en China en 2002 produciendo un síndrome respiratorio agudo severo, y el MERS-CoV, que se detectó en 2012 en Arabia Saudí produciendo un cuadro respiratorio muy grave y mortal.

Con estas pistas ya imaginarán el origen del nombre del virus SARS-CoV-2: **Severe Acute Respiratory Syndrome** por **CoronaVirus** tipo 2.

Quizás se pregunte de dónde viene el nombre de **coronavirus**. Para eso tengo que explicar algunas estructuras de este virus. En primer lugar, hay que decir que los virus no son seres vivos (no se les puede matar, el término correcto es inactivar). Pueden tener dos tipos de material genético ARN o ADN. En el caso de SARS-CoV-2 su genoma está formado por una sola cadena de ARN, que es muy frágil y es fácil de destruir usando calor. Además, los mecanismos que emplea para su replicación no son perfectos y se comenten algunos fallos, que denominamos **mutaciones**.

“Cuando el virus invade las células de un ser vivo, aprovecha los mecanismos celulares del hospedador para fabricar el resto de las piezas que necesita.”

Estructuras importantes del virus SARS-CoV-2 (adaptada de una imagen con licencia Creative Commons; Wikipedia).



Cuando el virus invade las células de un ser vivo, aprovecha los mecanismos celulares del **hospedador** (así denominamos al ser vivo infectado) para fabricar el resto de las piezas que necesita. Concretamente algunas moléculas que van a formar parte de la envoltura que rodea al núcleo y lo protege de las agresiones externas. En el caso de los coronavirus esta envoltura se disuelve fácilmente con agentes detergentes, por eso hay que lavarse las manos con jabón. Pero hay otras moléculas como la proteína S que forma unas espículas o espinas (*spikes*) que le dan un aspecto de corona muy típico de esos virus (por eso tienen ese nombre). Esas espículas son muy importantes porque son el mecanismo que utiliza el virus para fijarse a la superficie de las células que quiere invadir.

Como imagina, los hospedadores infectados (en este caso las personas) van a intentar controlar esta invasión de virus para evitar que les produzca daños. No todos los microorganismos que invaden a un hospedador son perjudiciales (en algunos casos son incluso beneficiosos, como las bacterias probióticas). Pero cuando el invasor (en este caso un virus) produce lesiones en el hospedador decimos que es un **patógeno**.

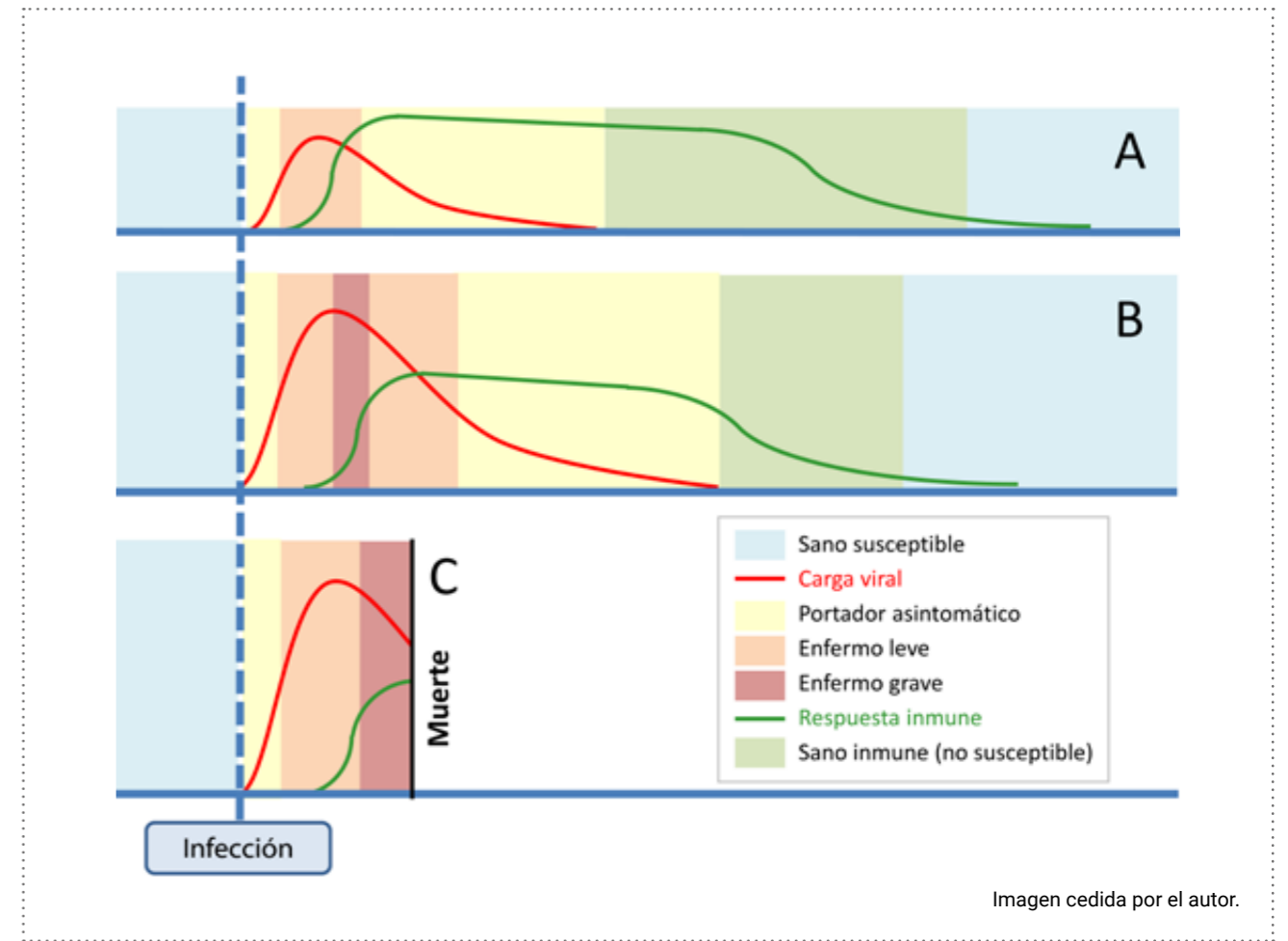
El hospedador va a intentar defenderse de esta agresión utilizando su sistema inmune y en un primer momento usará mecanismos inespecíficos; por ejemplo, determinadas células defensivas como los macrófagos van a capturar a esos virus (esto se denomina **fagocitosis**), y mientras tanto va preparando defensas más específicas, como son los **anticuerpos** que se van a fijar a determinadas estructuras del virus (llamadas **antígenos**) para inutilizarlas o para facilitar su localización por parte de las células defensivas. Esto es lo que ocurre con SARS-CoV-2 donde los anticuerpos se van a fijar en la proteína S para impedir que se puedan fijar a las superficies celulares.

Voy a describirles en orden cronológico una serie de conceptos básicos. Lo primero que tenemos que conocer es la **infecciosidad**, que es la capacidad de un organismo para entrar, multiplicarse y transmitirse en los tejidos de un hospedador. Esto va a depender de que llegue en una cantidad suficiente para producir una infección efectiva, es lo que se llama **dosis infectante o infectiva**. Si esta dosis es muy baja la invasión fracasará, y por eso son importantes las medidas de distanciamiento social y la desinfección de superficies: para que la concentración del virus sea la menor posible.



Pero no todos los hospedadores se van a infectar, solo los que sean **receptivos** (SARS-CoV-2 tiene preferencia por los humanos, pero también se han descrito infecciones eventuales en gatos y perros).

A partir de este momento hay dos historias que transcurren en paralelo. Por una parte, el virus empieza a diseminarse por el organismo y a multiplicarse en cantidad suficiente para producir nuevas copias que sean expulsadas al exterior para invadir a nuevos hospedadores. A esta habilidad para propagarse en una población la denominamos **contagiosidad**, y en este caso la transmisión se produce por vía respiratoria al inhalar partículas con virus que flotan en el aire, o al llevarnos a la boca y a la nariz las manos contaminadas con el virus después de tocar superficies infectadas. Cuanto más contagioso sea el virus más rápidamente se va a propagar en la población como ha ocurrido en este caso, y se producirá una epidemia.



El problema es que para poder propagarse tiene que invadir y destruir células del hospedador y si es demasiado agresivo va a producir unas **lesiones**, que se manifestarán en forma de **síntomas**. La destrucción del epitelio respiratorio va a producir una insuficiencia respiratoria y la persona toserá y tendrá dificultades para respirar. El virus va a aprovechar estas toses para salir al exterior e infectar a otras personas sanas. La capacidad para producir la enfermedad es lo que se denomina **patogenicidad**. Un término que se suele utilizar incorrectamente es el de **virulencia**, que es el potencial del patógeno para producir un cuadro clínico grave e incluso puede llegar a producir la muerte del hospedador. Es decir, un patógeno es virulento cuando produce muchas muertes, y no cuando se propaga rápidamente (recuerde que eso era la contagiosidad).

Ya hemos dicho antes que el hospedador va a pasar a la acción activando su sistema inmune. Si la respuesta es eficaz es posible que no se llegue a desarrollar la en-

fermedad, que es lo que ocurre en los perros, que son receptivos, pero no susceptibles. La **susceptibilidad** es la predisposición de un hospedador a desarrollar la enfermedad tras exponerse al patógeno. El éxito de la respuesta inmunitaria va a depender de la cantidad de virus a los que se expone el hospedador (la dosis infectante antes comentada) y la **inmunogenicidad** (que es la aptitud del patógeno para inducir una respuesta defensiva). Afortunadamente los antígenos de SARS-CoV-2, las espículas S, son muy inmunógenos y las personas pueden producir anticuerpos que neutralizan al virus, aunque tardan en aparecer varios días (entre 5 y 10 días).

La resolución de este conflicto tiene dos posibilidades: pierde el hospedador (la enfermedad se agrava y la persona muere) o gana el hospedador (el cuadro clínico va mejorando poco a poco y se recupera).

La figura ilustra varios escenarios posibles descritos de una forma muy esquemática (la realidad es un poco

▲  
**Distintas evoluciones de la enfermedad.**

“Si la respuesta es eficaz es posible que no se llegue a desarrollar la enfermedad, que es lo que ocurre en los perros, que son receptivos, pero no susceptibles.”

más complicada). El escenario A es el más deseable. Un hospedador susceptible se infecta, y tras una pequeña fase inicial en la que no presenta síntomas (fase de **portador asintomático**), desarrolla la enfermedad de forma muy leve (en muchos casos ni siquiera presenta síntomas), y la respuesta inmune es lo suficientemente rápida e intensa como para controlar al virus, y por tanto los daños que produce. La carga viral va disminuyendo en esos individuos sanos convalecientes, hasta que desaparece completamente y el individuo vuelve a estar libre de infección, pero en este caso está **inmunizado**. Con el tiempo las defensas pueden bajar y puede volver a ser susceptible.

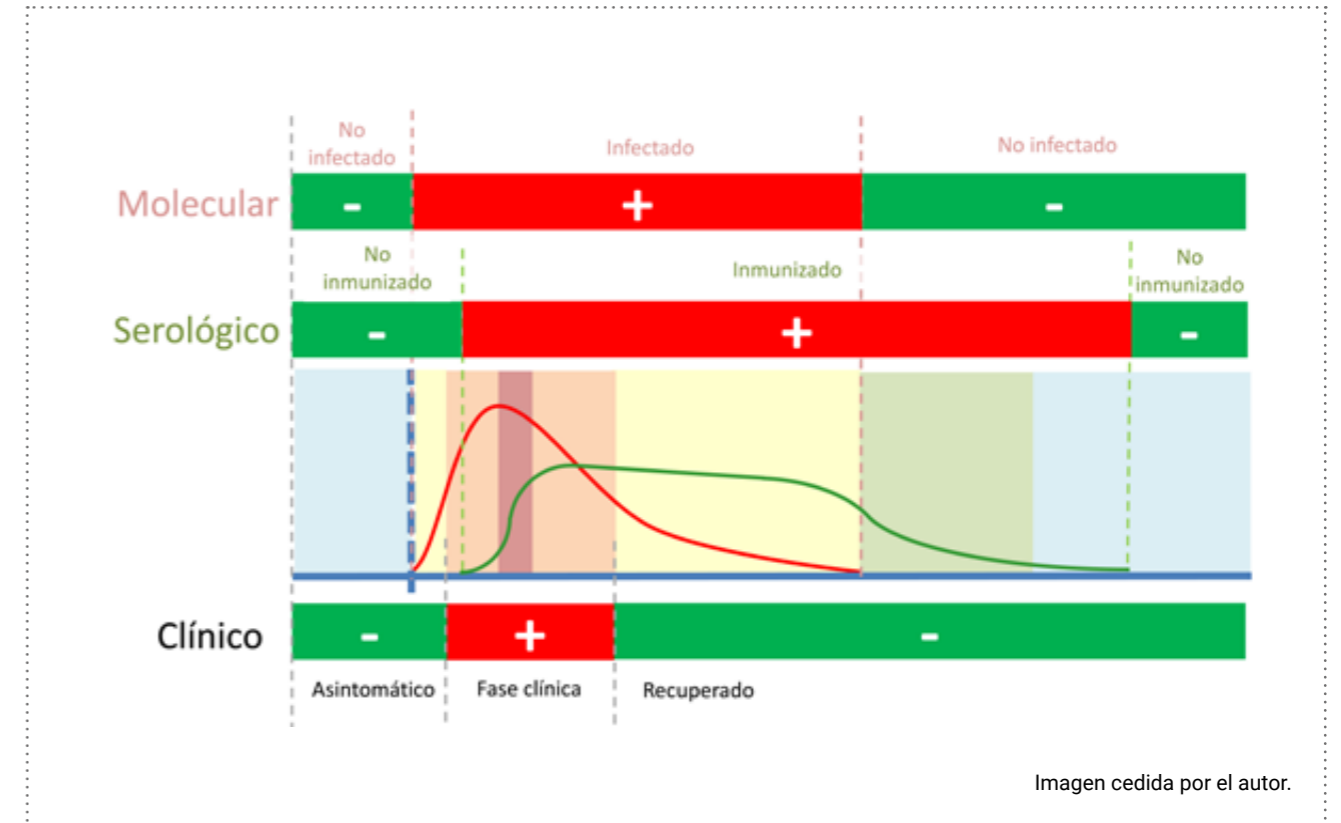
El inicio es similar en el escenario B, pero la respuesta inmune no es suficientemente rápida e intensa para controlar precozmente al virus y es posible que la persona sufra síntomas más graves, de manera que la fase clínica es más prolongada. Una vez que desaparecen los síntomas, la evolución continúa como en el caso anterior.

El escenario C es el menos deseable. La respuesta inmune es insuficiente (es tardía y/o débil, como en las personas ancianas) para controlar la infección (también, puede ser debido a que la exposición al virus ha sido más intensa o porque es una variante más virulenta). El resultado es que el cuadro clínico se agrava y el enfermo muere.

En este momento es necesario que explique algo sobre **diagnóstico**, ya que se pueden estar diagnosticando estados diferentes. Podemos diagnosticar la **enfermedad**, y para eso se verá si los síntomas y lesiones observadas coinciden con el cuadro clínico de la enfermedad y utilizaremos pruebas complementarias como análisis de sangre, radiografías, etc.

Otra opción es que diagnostiquemos la **infección**, ya que todos los enfermos están infectados, pero no todos

“El objetivo más frecuente de los métodos indirectos es la identificación de anticuerpos frente al virus en la sangre de una persona.”



Resultados diagnósticos ideales según la evolución de la enfermedad.

los infectados están enfermos (recuerde los portadores asintomáticos). La infección, es decir la presencia del virus, se puede detectar por varios métodos directos. Uno de los más repetidos en los últimos días es la prueba de la PCR, que son las siglas de reacción en cadena de la polimerasa. La PCR es una **técnica molecular** que permite detectar la presencia de un fragmento del genoma del virus que sea típico de ese virus. Otra opción es intentar encontrar la presencia de determinados antígenos (las espículas S) utilizando una **técnica inmunológica** de detección de antígenos. En ambos casos estamos demostrando que el virus está presente en la muestra tomada al hospedador.

Hay una última opción, y es tratar de demostrar la existencia de una respuesta inmune del hospedador frente al virus. El objetivo más frecuente de los **métodos indirectos** es la identificación de anticuerpos frente al virus en la sangre de una persona usando una **técnica serológica**.

Pero es muy importante saber en qué momento de la evolución de la enfermedad se encuentra el hospedador pues los resultados pueden ser muy diferentes. Veamos

en la figura los resultados diagnósticos correspondientes a los diagnósticos clínico, molecular (por ejemplo, RT-PCR) y serológico (por ejemplo, ELISA).

Hay un periodo muy importante denominado **periodo de incubación** que es el tiempo que transcurre desde que el hospedador se infecta hasta que aparecen los primeros síntomas. En ese momento el individuo está infectado, pero no lo sabemos. Y el problema es que en ese momento puede ser infectante.

El otro periodo importante es el **periodo de latencia** que depende de cada técnica diagnóstica. En el diagnóstico molecular (un diagnóstico directo que busca el genoma del virus) corresponde con el tiempo que transcurre desde que el hospedador se infecta hasta que tenemos un diagnóstico positivo. Mientras que en el diagnóstico serológico (un diagnóstico indirecto que busca anticuerpos frente al virus) será el tiempo que transcurra desde que se infecta hasta que aparecen los primeros anticuerpos.

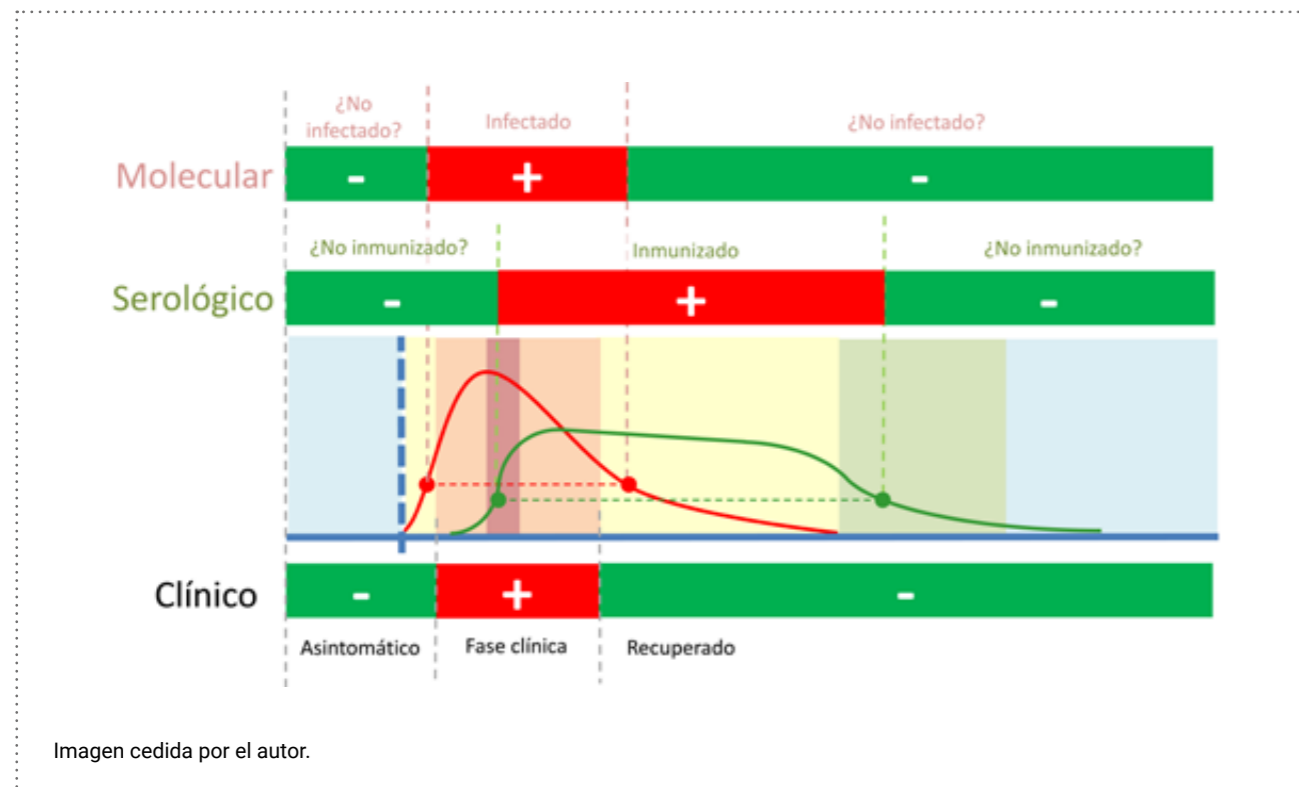
Sin embargo, las pruebas diagnósticas no son perfectas y solo dan resultados positivos cuando la concentración de virus o de anticuerpos alcanza un determinado nivel (es el **umbral de detección**), y en la figura se muestra cómo los periodos de latencia aumentan, y transcurre un tiempo desde que se infecta el individuo hasta que se puede detectar la infección; pero también ocurre posteriormente, desde que se deja de detectar el virus hasta que desaparece completamente (y de forma similar con los anticuerpos) donde el resultado diagnóstico es incorrecto. La prueba diagnóstica da un resultado negativo, pero es un resultado incorrecto. A estos resultados incorrectos se denominan **falsos negativos**. Y están muy relacionados con una caracterís-

“transcurre un tiempo desde que se infecta el individuo hasta que se puede detectar la infección.”

**Resultados diagnósticos reales según la evolución de la enfermedad.**



unsplash.com



tica de las pruebas diagnósticas denominada **sensibilidad**, que es la capacidad de una prueba para diagnosticar correctamente a un individuo infectado o enfermo.

Si se pregunta si existen los **falsos positivos**, la respuesta es afirmativa. En el caso de la PCR es poco frecuente, pero es posible que el fragmento de genoma que estamos buscando se encuentre también en otro virus diferente. En las pruebas serológicas podemos encontrar anticuerpos similares formados frente a virus de la misma familia (eso se denomina **inmunidad cruzada**, y podría llegar a ocurrir si el individuo se ha infectado con CoV-OC43 y CoV-SARS-1, por ejemplo). Sin embargo, también es un problema habitual cuando el individuo ha sido vacunado previamente y tiene anticuerpos frente al patógeno, desafortunadamente esto no ocurre de momento con SARS-CoV-2 ya que no existe vacuna.

Los falsos positivos determinan otra característica de las pruebas diagnósticas: la **especificidad**, que es la capacidad de dicha prueba para detectar correctamente individuos sanos o sin infectar.

Espero que este cursillo acelerado de “palabras detrás de la pandemia” le haya sido de utilidad, y en el próximo artículo explicaré los números que hay detrás de la pandemia.

Ignacio de Blas  
Dpto. de Patología Animal  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de Zaragoza