

## ¿Puede la perspectiva *MedEvo* ayudar a comprender mejor la crisis COVID-19?

Alvaro Daschner. Servicio de Alergia. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS), Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Coordinador plataforma *MedEvo*. Mayo 2021

[Los hipervínculos en el texto son algunos ejemplos que llevan a información sobre las actividades *MedEvo* y publicaciones en cada temática]

### Resumen

La gestión política de la pandemia se basa en la mayoría de los países en evidencia científica, para la que se cuenta con expertos en distintas especialidades tal como la virología, epidemiología o inmunología. En esta opinión intento enriquecer algunas de las ideas prevalentes con una perspectiva pluridisciplinar a la que podríamos llegar aplicando la Medicina Evolucionista como marco teórico. En especial y a modo de ejemplo, deseo describir una de las funciones del sistema inmune ante las adversidades de los organismos, para concluir que este *nuevo* virus es *nuevo* en sus detalles, pero no es nuevo en su esencia, ya que en este sentido el sistema inmune se ha desarrollado en tiempos evolutivos hacia su capacidad de *prever* nuevos virus. Gran parte de la evidencia científica actual se enmarca en la capacidad de *medir* infección o *medir* inmunidad, pero debemos siempre reconocer que los biomarcadores no son la realidad, aunque se puedan acercar mucho. De este modo no parece tenerse suficientemente en cuenta la capacidad conservada de una inmunidad de memoria protectora tras la infección natural, en muchos casos debido a querer asociar la posible protección *solo* con marcadores actualmente existentes de protección (anticuerpos neutralizantes; solo ocasionalmente en experimentación inmunidad celular o inmunidad entrenada), mientras que sí se hace válida la detección de anticuerpos neutralizantes con protección tras inmunización activa.

Deseo por tanto ampliar la evidencia científica de los detalles incompletos con la evidencia científica como conocimiento robusto acumulado pluridisciplinar y biológicamente plausible. Finalmente me gustaría poner un enfoque a los orígenes de aquellos conceptos que han llevado a plantear las hipótesis de trabajo para los grandes conocimientos en inmunología, como el de la memoria inmunológica protectora. No podemos por tanto hacer una valoración completa de los hallazgos científicos sin una mínima Filosofía de la Ciencia. Un enfoque pluridisciplinar y general será finalmente capaz de guiar hacia los objetivos adecuados, como la búsqueda de marcadores que se correlacionan cada vez más con lo que debería ser el objetivo: la protección *duradera* frente a enfermedad grave o muerte por COVID-19, incluyendo el contacto con las variantes del SARS-CoV-2 en el futuro.

### Antecedentes en *MedEvo*

Durante nuestros más de 10 años de experiencia en el campo de la Medicina Evolucionista hemos tenido la oportunidad de adentrarnos en diversos campos especializados de la Biología, Antropología, las llamadas Ciencias de la Salud, comprendiendo la Medicina, la Psicología, sus

especialidades, intentando siempre no solo la pluridisciplinariedad, sino también una visión integradora, aplicando la Teoría de la Evolución en sus distintas facetas. Hemos aprendido a aplicar la Teoría de la Evolución como un marco teórico que ofrece un sentido a tantos datos empíricos en la Biología y la Medicina. Y, aunque en la Medicina son los estudios clínicos los que guían los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, la Medicina Evolucionista es capaz de ofrecer las hipótesis adecuadas para estos estudios.

Ahora estamos inmersos en una pandemia y me pregunto si nuestra experiencia o la experiencia ajena en el campo de la Medicina Evolucionista pueden aportar ideas o explicaciones que faciliten la comprensión de lo que está ocurriendo y la verdad es que estoy decepcionado, pues no he encontrado tras búsqueda activa durante el año pasado algún comentario o artículo convincente, en el que tengan cabida a igual relevancia la teoría, la experiencia vivida y las publicaciones científicas. En nuestros Seminarios y Jornadas, así como en [nuestras publicaciones](#) habíamos incluso abordado muchas temáticas potencialmente aplicables en estos tiempos, como si de unas prácticas se tratara tras más de 10 años de aprendizajes y teorías. Como ejemplos, hemos visto como "[infecciones y plagas](#)" han moldeado a las especies en su capacidad de reacción, pero también en la posible extinción de las mismas. En el año 2009 hemos comenzado nuestras actividades incluyendo un enfoque evolutivo de la entonces incipiente pandemia por el [virus de la gripe H1N1](#). Hemos repasado las bases de la [inmunidad](#), discutido como el sistema inmunológico detecta [señales de peligro](#) para combatirlos, pero igualmente como ayuda en nuestra convivencia con otros [seres microbianos beneficiosos](#), pero también potencialmente peligrosos. Hemos aprendido como algunos organismos multicelulares [parasitarios](#) conviven con los hospedadores en una carrera armamentística de muy larga evolución con implicación de múltiples rasgos genéticos en ambas especies y también se conoce la posibilidad de persistencia de microorganismos de forma crónica, sean bacterias o virus. Y hemos iniciado nuestro viaje a la Filosofía de la Ciencia incluyendo conceptos de [causalidad](#), [epifenómenos](#) o del [determinismo](#).

### **La inmunología COVID que nos rodea**

Y a lo largo de la pandemia, sobre todo al inicio, se han oído muchos postulados relacionados con el desconocimiento del *nuevo* virus. Me llamaba la atención como se comenzaron a postular todo tipo de ideas con una vertiente que yo valoraba como sesgada siempre hacia el pesimismo. La patología grave y mortal está relacionada con una reacción inmune exagerada (tormenta de citoquinas), pero se reporta(ba) la posibilidad que la inmunidad adaptativa de memoria podía ser responsable del empeoramiento o la muerte a través del mecanismo denominado ADE: antibody dependent enhancement (Tay et al., 2020), la idea general parecía que ese *nuevo* virus era *nuevo* en todo, de modo que no estábamos preparados como especie a afrontarlo.

Con un enfoque mío, que ha estado en torno al papel del sistema inmunológico en la relación virus-hospedador, he intentado relativizar todas estas noticias, sin desestimar su contenido en sí, pero buscando su relevancia en un marco más amplio. En mi opinión hay algo más relevante que he aprendido del enfoque pluridisciplinar al incluir no solo las Ciencias de la Salud y Ciencias Naturales, sino también algunas de las Ciencias Sociales, algo que me ha abierto los ojos cuando observo como se está viviendo la pandemia en muchos planos: son los *números* y las evidencias basadas en hechos *medibles*. Durante más de un año nos enfrentamos cada día

a números: PCR's positivas, pacientes ingresados, muertes, incidencias, etc., y en el caso concreto del que trata esta opinión: anticuerpos, células T, citoquinas, etc. Es importante diferenciar lo palpable de lo menos palpable: la mortalidad o la morbilidad, la ocupación de camas son hechos palpables. Para la valoración de PCR's, anticuerpos, etc. ya debemos confiar en los científicos y sus métodos, aunque con el tiempo se nos hace prácticamente palpable. Aquí es donde no debemos olvidar, como ciudadanos o también como científicos, que siempre hablamos de **biomarcadores**. No definen necesariamente la realidad, pero con buenos métodos se acercan mucho. Hay que saber lo que mide p.e. una PCR, cuáles son los posibles errores metodológicos y sobre todo cuál es su relevancia. Pero este artículo va más de inmunidad. Así que me centro más en lo que significa tener **anticuerpos**. Porque se habla mucho de ello en todas las esferas sociales, asociándolo directamente con inmunidad y la misma con protección.

*El problema surge cuando se asocia la ausencia de anticuerpos con ausencia de protección a la enfermedad a través de la ausencia de inmunidad.*

### **Inmunología en la evolución**

Aquí es donde me paré a pensar y buscar, porque si algo había aprendido durante los 10 años de actividad *MedEvo* y con un enfoque personal en la evolución del sistema inmunológico, sus compromisos y la explicación de las enfermedades crónicas de la civilización, es que el desarrollo del sistema inmunológico (defensa y convivencia) con su brazo innato y el otro adaptativo ha sido un proceso largo, eficaz (desde el punto de vista evolutivo) y que no solo recoge en los genes transmitidos información previa (de infecciones pasadas y los "inventos" evolutivos como remedios). El sistema adaptativo se ha creado precisamente porque es capaz de *prever* que siempre habría agentes microbianos *desconocidos* en cada situación futura (Daschner et al., 2017). No me gustaba nada la idea que al tratarse de un virus "*nuevo*" habría que esperar en cada detalle la valoración experimental, diagnóstico, tratamiento, actitud pro-activa del método empírico y estudios clínicos concretos para demostrar cada uno de los posibles postulados y así poder dar a conocer la evidencia científica, mientras que en ese largo intervalo siempre habría que pensar en lo peor.

De modo que sigue mi viaje argumental para intentar aplicar *MedEvo* en concepto de conocimiento útil a la crisis COVID-19: es hora de aplicar la Teoría de la Evolución, en el caso concreto la evolución del sistema inmune, al problema. Se necesita un **marco teórico** con que trabajar, un inicio (Grunspan et al., 2018). Los virólogos tienen su experiencia y sus datos, especialmente en relación con otros virus y escenarios, los epidemiólogos hacen y prevén curvas y buscan modos de contagio, y otros especialistas clínicos describen las patologías y los números. Y con ayuda de los inmunólogos se realizan estudios de seroprevalencia, estudios que ayudan a comprender la patofisiología a nivel molecular e implicación de la inmunidad celular o la inmunidad entrenada en la protección o no de este virus. ¡Y que poco he visto atreverse a nadie a un intento de describir el "sentido" y/o "finalidad" del sistema inmune en general e intentar así dar luz a tantos datos incongruentes! De hacer una declaración de los orígenes del campo de la inmunología, de las observaciones iniciales de grandes científicos que han dado lugar a la especialidad, o mejor disciplina, de la inmunología con tanto conocimiento actual.

Y es que no planteo descalificar de entrada los múltiples postulados o experimentos o datos en sí, cuando no correspondan a lo que uno no quiero oír, pero igualmente hay que ser conscientes de las limitaciones y conflictos de interés de cada publicación científica o periodística. La declaración de los **conflictos de interés** ha sido un eje importante en los últimos años de comunicación científica, pero si uno lo analiza se ha llegado a describir aquellos relacionados directamente con la industria, los puestos de trabajo o las ventajas económicas en el momento actual o el pasado. Pero hay tantos otros conflictos de interés que solo los puede valorar quién ha estado metido en la maquinaria de la investigación. Muchos conflictos de interés muy relevantes se encuentran en relación con el (deseado) futuro y no tanto con el pasado de cada científico. Esto produce un sesgo importante en los enunciados hacía lo que se espera oír, de lo que pueda ser ventajoso para el científico comunicador en el futuro, de lo que apoya a cada especialidad y corporación, etc.

Pero, más importante, aun siendo ciertos muchos de los enunciados y resultados, falta frecuentemente la capacidad de ofrecer la **relevancia de los datos**. La relevancia siempre tiene que ser valorada en una perspectiva multidisciplinar, nunca por el especialista en cuestión, es decir, se debe valorar desde fuera y no desde dentro, y en muchos casos se confirma o desestima con el tiempo y no en el momento de la comunicación.

La inmunología se ha desarrollado en las últimas décadas como una de las materias más complejas, más avanzadas y diría más bonitas, porque aparte de estar ofreciendo un sinfín de datos de interés sobre las interacciones moleculares, ha desarrollado varios modelos, cada vez más redondos, de su cometido. No en vano varios **premios Nobel** han surgido de este campo (Eberl and Pradeu, 2018). Así me pregunto si la inmunología no debería atreverse a ofrecer ese tan ansiado y necesario marco teórico que sea capaz de explicar muchos de los fenómenos que hemos presenciado desde el principio de la pandemia. Como ejemplo se podría abordar la evolución de la mortalidad tras o con infección de SARS-CoV-2. Aunque es difícil actualmente disponer de datos definitivos útiles para comparación, vivimos una alta mortalidad al inicio de la epidemia o en cada lugar que ha llegado por primera vez, y una clara disminución de esta posteriormente, lo que repercute en las estadísticas de mortalidad en el tiempo (Ioannidis, 2021; Pastor-Barriuso et al., 2020). Una vez corregido por factores de confusión como los métodos de diagnóstico o las políticas de detección poblacional, los campos de la microbiología y la inmunología deberían ofrecer respuestas. Pero, también está la gran materia de la previsión de inmunidad adquirida, una previsión de curva epidemiológica a más mediano o largo plazo o el efecto de la vacuna. Y relacionado con lo último: un acercamiento a una previsión comparativa de inmunidad adquirida por infección natural frente a la inducida por la vacuna a nivel individual, pero también poblacional. Grandes preocupaciones para las que en mi opinión no se están ofreciendo explicaciones o modelos alternativos con marcos teóricos robustos.

### **Ventajas y peligros del método reduccionista**

Postulo que el enemigo hacia esa valentía (de pensar y expresar ideas “macro”) es la propia especialización, que ha avanzado en la inmunología como ninguna otra en un **modelo reduccionista** por excelencia y en la que la evidencia de los hechos se basa en marcadores muy reduccionistas. Imprescindible para el avance del conocimiento en esta materia biomédica, este método tiene sin embargo estas posibles limitaciones: si no hay marcador bioquímico o

inmunológico de referencia, deja de funcionar y el inmunólogo de campo (definido tentativamente como el sub-especialista en cada sub-materia) no se atreve a trascender sus conocimientos. Sin embargo, los avances más importantes y relevantes frecuentemente no han ocurrido en los detalles moleculares, sino en el diseño de conceptos generales y éstos rara vez surgen *de novo* de los detalles. Por el contrario, los conceptos generales surgen de observaciones básicas, frecuentemente antiguas, “palpables”, correspondiendo a la realidad que nos preocupa, mientras que los detalles inmunológicos intentan ofrecer una explicación o una relación causa-efecto de lo observado y del bien empleado sentido común. Los conceptos integradores se mantienen cuando se han planteado hipótesis posibles de sobrevivir repetidamente a los experimentos y estas hipótesis han surgido de esas ideas básicas, las hipótesis de trabajo iniciales, que a su vez se han mantenido en largos tiempos. Según Karl Popper, con el método científico, nuestro conocimiento aumenta mediante ensayo y eliminación de error (Popper, 1982). Y debemos buscar activamente el error. Sin embargo, ante conceptos que han perdurado a múltiples intentos de refutación, ¿por qué van a ser refutados precisamente ahora con el “nuevo” coronavirus, tirando por la borda todo lo que hemos aprendido hasta ahora, forma parte de los libros de texto, ha llegado a formar parte de nuestro sentido común, habiendo llegado incluso al laico? ¿Por qué no se aplica ahora, se le ofrece una oportunidad de validez y se busca falsear la evidencia previa con paciencia?

Ante el SARS-CoV-2, sus efectos y la previsión de lo que ocurrirá en el futuro, el inmunólogo debe aplicar sus conocimientos, pero en vez de aplicar los grandes conocimientos, los generales, el marco teórico, veo que principalmente se limita a intentar reducir al virus en sus componentes y sus efectos específicos sobre el sistema inmune. Después de esta larga tarea procede a comparar lo que ya se ha podido evidenciar con conocimientos previos, pero aquí es donde intuyo un posible error: la comparación se efectúa con los **detalles**, con lo que se ha **reducido**. Los conocimientos generales, sin embargo, son claros, manejables y se pueden sintetizar, mientras que los conocimientos moleculares son múltiples, diría infinitos, algunos se encontrarán en el coronavirus y otros muchos no (al principio). ¡Aquí está la cuestión! La evolución (biológica) de los seres y no-seres (por no comprometerme a una definición de virus) se basa en una multitud de posibles caracteres, el tiempo evolutivo aumenta la complejidad, por ello el SARS-CoV-2 es “nuevo”, moléculas nuevas, antígenos nuevos, posiblemente efectos nuevos, pero en la esencia es muy antiguo y los efectos generales son los mismos. También las nuevas variantes, conforme pase el tiempo, son aún “más nuevas”, **pero la esencia de la variación y posibilidad de escape inmunitario ya existía**. Es por ello un virus predecible para el organismo con su sistema inmunológico y así existen mecanismos innatos que ayudan (no siempre, pero en la gran mayoría de los casos) a controlar el virus. Con este “fin”, una de las vías en la interacción hospedador-sistema inmunológico-potencial patógeno conlleva al desarrollo de una memoria inmunológica.

Importante, aunque focalizo estas líneas en la inmunología en su función como defensa frente a un potencial nuevo patógeno, no se debe separar de la experiencia en virología, epidemiología o en la evidencia clínica. Pasaré ahora a atreverme a expresar aquello que en principio ya sabíamos, postulados nacidos del conocimiento previo, con énfasis en una lógica evolutiva de los mecanismos biológicos y que estaría más cerca de lo que podríamos llamar el “sentido común”. Se compara así un intento de evidencia científica integradora con una multitud de datos (frecuentemente con interpretaciones atrevidas) basados en aquella evidencia científica de un reduccionismo extremo.

## Aplicando la inmunología con enfoque evolutivo

**La mortalidad** de la COVID-19 ha bajado drásticamente desde el inicio. Hay estudios que demuestran importantes diferencias de mortalidad según edad (Ioannidis, 2021). Evidentemente ha bajado debido en gran medida a los sesgos de diagnóstico con alta mortalidad en el inicio del brote epidémico en cada región y en el que solo se realizaban PCRs en pacientes sintomáticos, mientras que posteriormente se ha comenzado con estudios epidemiológicos de campo, detectando un número importante de asintomáticos infectados. Sin embargo, no he encontrado (no significa que no haya) estudios que demuestren lo que esperaría: que a igual método de detección la mortalidad vaya bajando conforme pase el tiempo, porque cada vez hay más gente con inmunidad, aunque no se haya llegado a la inmunidad de grupo y, sobre todo, porque es esperable y previsible que el riesgo de dosis infectivas altas asociado a riesgo de enfermedad grave sea cada vez más bajo. En una [opinión previa](#) ya había aludido p.e. a la posibilidad de que los individuos super-contagiadores “se gasten” pronto (Fontanet and Cauchemez, 2020). Aquí entrarían los conocimientos básicos de epidemiología, de inmunología y de enfermedades infecciosas.

**La inmunidad adquirida.** Muy en los inicios se han sucedido sospechas que la inmunidad producida por el contacto con SARS-CoV-2 pueda tener efectos deletéreos (ver arriba). Nunca he discutido esa *posibilidad* ni muchas otras pesimistas, pero la pregunta es siempre la misma: ¿es relevante en números o en prioridad frente a otros muchos aspectos de inmunidad? ¿Cuáles son las bases de esa sospecha? Sé que se trata de evidencias previas en SARS-CoV-(1) y aun así en modelos de inmunización con antígenos muy determinados. Y de nuevo la pregunta: ¿Para qué se ha desarrollado y existe la inmunidad y en especial la adquirida? No es correcto preguntar en biología evolutiva por la finalidad de un rasgo, porque puede cambiar y siempre solo demuestra su utilidad hasta el momento actual, pero sí se puede sospechar de su utilidad en la historia evolutiva. No entiendo por ello tanto escepticismo que predica la posibilidad de que la inmunidad sea de corta duración, de la carrera científica por describir los primeros casos de supuesta re-infección o de demonizar la memoria inmunológica con la asociación a una respuesta con alta capacidad patógena para el hospedador.

Está claro que la biología se caracteriza por no ser ni exacta ni perfecta. De hecho, la biología y diría la vida siempre se caracteriza por la imperfección, en Medicina Evolutiva se habla de [compromisos](#). Muy banalmente podríamos decir que la auto-inmunidad es un precio de un sistema inmune adaptativo, como lo es en parte el cáncer de los mecanismos de selección natural por mantener un grado de mutaciones génicas. Siempre es posible que una función de un determinado rasgo no cumpla las expectativas evolutivas, pero ¿por qué pasar a dudar y demonizar uno de los mecanismos inmunológicos más conservados, la memoria inmunológica, como una de las capacidades de defensa que ha sobrevivido tiempos evolutivos hasta la actualidad? ¿Por qué solo se están viendo los compromisos y no la razón de que éstos existan? Finalmente, ¿por qué si se buscan soluciones para estos “compromisos”, se cambia la perspectiva y solo se ve la solución y aparece la ceguera para los nuevos compromisos? Como dijo R. Dubos, “*Men will develop new urges, and these will give rise to new problems, which require ever-new solutions... Disease will remain an inescapable manifestation of his struggles*” (Dubos, 1959). (“Los hombres desarrollarán nuevas inquietudes, y éstas darán lugar a nuevos problemas, que requerirán soluciones siempre nuevas... La enfermedad seguirá siendo una manifestación ineludible de sus luchas”).

De modo que conviene abordar esta pregunta tan básica: **¿Por qué existe la inmunidad de memoria?** La visión más popular es que ante la amenaza de un nuevo microorganismo (potencialmente patógeno) se ponen en marcha unos mecanismos de defensa (véase inmunidad innata) y de forma concomitante se desarrolla una inmunidad adquirida que se reactiva cuando se repite el contacto con ese microorganismo. Tarda en aparecer (la memoria por los anticuerpos al menos unos 10 a 14 días), pero se reactiva y es capaz de “combatir” al microorganismo con eficacia y rapidez en un posterior contacto. La memoria protege y se activa prácticamente siempre. La plasticidad se ha desarrollado para adaptarse a un ambiente capaz de cambiar más rápidamente que la capacidad adaptativa del genotipo (Martin et al., 2021). Así la oportunidad de memoria inmunológica es un mecanismo muy conservado y no tendría sentido pensar en que no se vaya a activar en este “*nuevo virus*” al igual que con todos los microorganismos de nuestra historia evolutiva. Pero esto es precisamente lo que a lo largo de la pandemia se ha oído hasta la saciedad. Que este virus no induce suficientes anticuerpos, que los anticuerpos no son necesariamente neutralizantes, que probablemente no perduren en el tiempo, etc.

¡Cuidado!, porque **confundimos evidencia local y reduccionista con evidencia evolutiva**. Lo primero que hay que decir es que si los anticuerpos no se detectan no significa que no se produzcan, ni mucho menos que no se produzca algún tipo de inmunidad de memoria. La medición de anticuerpos es claramente un método, un marcador, y que sean neutralizantes también, pero no pueden ser traducidos de forma directa a la realidad que interesa, es decir al hecho que exista o no protección del hospedador. Se han utilizado como marcadores biológicos y especialmente en el campo de la ciencia de las inmunizaciones, pero la correlación con lo que es relevante (concepto de memoria protectora) no tiene porqué ser exacta. De modo que bajo una perspectiva de finalidad biológica (sentido evolutivo) antepongo que se produzca una inmunidad protectora frente a la falta de evidencia hasta que la misma se produzca o se falsee (pero no con la rapidez reduccionista actual).

Se han descrito mecanismos increíblemente interesantes de selección clonal de células T y B, productoras e inductoras de inmunidad de memoria altamente específica, que se han interpretado como la reacción evolutiva a la ventaja que tienen los microorganismos en cuanto a potencial de evolución por mutaciones y sobre todo rapidez. Con cautela autocrítica esto no significa que el papel de la memoria postulada sea cierto en *cada* contexto descrito. De hecho, se ha puesto en duda por el inmunólogo Rolf Zinkernagel, premio Nobel, que ha argumentado que, si un individuo ha sobrevivido al primer ataque antes de que se produzca la inmunidad adquirida, ¿por qué no iba entonces a sobrevivir a sucesivos ataques por el mismo microorganismo (Zinkernagel, 2000)? Sin embargo, se ha contestado con varios argumentos, entre los que destaca el hecho que la dosis infectiva del segundo contacto podría ser más elevada, o que la situación base del organismo (estado nutritivo, por ejemplo) podría ser peor en sucesivos contactos, etc. (Davenport, 2000), y así una inmunidad de memoria prepararía a una protección más rápida con un coste energético menor.

Y luego hay otros escenarios. No todos los virus tienen un viaje tan corto en el hospedador, produciendo infección aguda. Hay muchos microorganismos y en especial patógenos parasitarios multicelulares que producen infecciones crónicas, haciendo necesaria una convivencia reduciendo la virulencia desde la perspectiva del parásito y admitiendo un determinado nivel de infección por parte del hospedador. También aquí tiene su papel el sistema inmunológico y su brazo de inmunidad adquirida. Y aún no he mencionado la evolución dentro y fuera del organismo que produce nuevas variantes de virus, que podrían

umentar la transmisibilidad o la virulencia (Seitz et al., 2020). Me atrevo a seguir postulando que la historia evolutiva nos ha dejado con las herramientas más eficaces posibles para la mayoría de los eventos de contacto con microorganismos. Esta afirmación no significa, como puede ser malinterpretado frecuentemente, que no pueda existir una pandemia con mucha morbi-mortalidad; solo significa que para la gran mayoría de casos de nuevos o viejos patógenos la especie humana, como muchas otras, ha desarrollado mecanismos que la han llevado a sobrevivir hasta nuestros tiempos.

### ¿Cuál es el objetivo?

Mantengo que existe frecuentemente una confusión de objetivos. En estos últimos 16 o 17 meses han destacado frases como “doblegar la pandemia”, “no superaremos la pandemia hasta que tengamos una vacuna”, aunque sí que ha habido diferentes actitudes de apertura o distanciamiento social según prioridades político-económicas. Rara vez (se está comenzado ahora) se ha contrastado la morbimortalidad COVID con otras morbilidades y efectos sobre la salud que puedan haber empeorado con las medidas tomadas. Menos se ha hablado de efectos de salud a largo plazo de medidas comparado con efectos de la enfermedad COVID o efectos a largo plazo de los convalecientes.

Salvo la descripción de casos de re-infección (ver arriba) y Long-COVID-19, mucho menos he visto abordar modelos globales de salud o enfermedad *a largo plazo* de escenarios con o sin vacunación, en aquellos que han tenido contacto o no con el virus o lo que nos depara en cuanto a la posible evolución propia del virus a mediano y largo plazo.

### “Objetivos” evolucionados de la respuesta inmune

En esta crisis ya hay evidencia que la **intensidad de inmunidad de memoria** depende de la gravedad de la infección (Altmann and Boyton, 2020). Los títulos de anticuerpos encontrados son más altos en enfermedad grave que en enfermedad leve o de pacientes infectados pero asintomáticos (Dan et al., 2021; Rodda et al., 2021). Lo mismo se espera para la inmunidad celular, pero interesante es remarcar que estos hallazgos no hacen más que corroborar una situación similar en otros modelos de infección respiratoria y no-respiratoria (evidencia local). Me parece, sin embargo, más relevante que es un hecho esperable y biológicamente plausible. Tiene “sentido” porque la respuesta inmune tiene sus costes, energéticos y de recursos (Eberl and Pradeu, 2018; McDade et al., 2016). La inmunidad no actúa por sí sola, sino en interés del conjunto del hospedador, en un entorno general se habla de la teoría de las estrategias vitales, ya que las energías que se invierten en un sistema del organismo no estarán disponibles para otras necesidades (McDade and Sancilio, 2020; McDade et al., 2016). De modo que el sistema inmune, junto con el sistema hormonal, neurológico, etc. recibirá señales para invertir más o menos en *este* asunto frente a los múltiples frentes u objetivos *vitales* que tiene abierto el organismo en cada momento. Muy posiblemente valorará, entre otros, señales de peligro, que serán proporcionales según la carga viral inicial, la capacidad del virus de replicarse (velocidad de replicación) o la detección de daño producido por la muerte de células, etc. (Noble, 2009; Matzinger, 1994).

Algo similar es la preocupación por la *calidad* de la inmunidad de **memoria frente a posibles nuevas variantes**. Parte de la preocupación surge de nuevo ante la postulada falta de



existencia de inmunidad natural o su corta duración, pero incluso produciendo suficiente inmunidad se expande el miedo a que no sea adecuada ante el contacto con nuevas variantes y así se alimenta el mantra del temor a la **re-infección**. Aquí, sin embargo, ya se oyen voces que no descartan la futura ineficacia de las vacunas, cuando me cuesta aceptar que la posible ineficacia de la vacuna frente a nuevas variantes tenga necesariamente que ser extrapolada a la inmunidad natural tras contacto o infección por SARS-CoV-2.

La noción de carrera armamentística en la interacción de seres vivos ha ocasionado el “invento” de un mecanismo inmunológico que incluye la selección clonal de linfocitos en una maduración continua hacia una afinidad cada vez mayor por los antígenos con la “finalidad” de poder estar a la altura de la velocidad de mutaciones potencialmente beneficiosas para el virus, y establecer finalmente una inmunidad de memoria (Ahmed and Gray, 1996). En la actualidad es muy difícil valorar el efecto clínicamente relevante y protector de esta inmunidad, en especial en aquellos que han sufrido infección. Antes de obtener resultados en la investigación que confirmen la protección y expongan los mecanismos que esta inmunidad sea capaz de enfrentarse con éxito a nuevas variantes en cada hospedador (o incluso de inmunidad poblacional aún no esclarecida), ¿no debería igualmente **prevalecer la confianza evolutiva** en la existencia de mecanismos capaces de adaptarse a esta *nueva* situación, que solo es *nueva* localmente, pero no desde el punto de vista evolutivo? Es decir, de nuevo se trata de una situación previsible en tiempos evolutivos. Curiosamente ya se está hablando de la revacunación incluso tras 9 meses y frecuentemente se realizan comparativas con la gripe estacional, cuando la comparativa de COVID-19 con la gripe había sido tabú, mientras que se debería abrir aquí también un debate y una vía de investigación prospectiva con el fin de estudiar si la inmunidad natural no es realmente suficiente para la gran mayoría de personas, caso contrario a la actual insistencia de vacunar a todos (incluido personal socio-sanitario que se espera haya estado entre las personas con más altas dosis infectivas), ¡sin tener en cuenta su estado de infección previa (Krammer et al., 2021; Grier, 2021)! Para ello me gustaría apuntar a algunos aspectos que podrían ser de interés tener en cuenta y que surgen de nuevo de la teoría de la evolución, los conocimientos ya previamente adquiridos y reforzados por largos tiempos de experiencia acumulada:

### **Monoimmunización**

Las vacunas actuales están orientadas a la proteína *spike*, incluso solo parte de ella, sin duda una de las claves de la capacidad de virus para infectar nuestras células. La inmunización incita al hospedador a producir anticuerpos específicos, neutralizantes, que así serán protectores (sin entrar en más detalles) frente a la (gravedad de la) infección en futuros contactos con el virus. En la inmunidad natural, al menos a partir de cierta gravedad, también se ha podido confirmar la producción de anticuerpos anti-*spike* (Dan et al., 2021; Ravichandran et al., 2021). Pero una visión general y evolutiva me hace plantear diferencias significativas de estas dos formas de respuesta inmune y que podrían influir en la calidad de la inmunidad. En especial cuando el futuro contacto con las nuevas variantes del coronavirus esté comprometido por un cambio de la secuencia de aminoácidos de la proteína (o una de sus partes) *spike*.

Lo primero que hay que resaltar es que, en la infección natural, los anticuerpos anti-*spike* son solo *una parte* (frecuentemente mayoritaria) de la producción de anticuerpos específicos. El muy útil reduccionismo en la investigación ha logrado culminar con la vacuna mRNA, pero

siempre hay que recordar que los otros aspectos de la inmunidad humoral (anticuerpos), en gran medida desconocidos hasta ahora, no significa que no tengan su papel protector. Un segundo aspecto es que desconocemos si estos otros anticuerpos producidos en la infección natural, y no en la inmunización activa, pueden ayudar a ajustar la inmunidad incluso en caso de mutaciones virales significativas y por ello facilitar al hospedador una inmunidad más completa y ante todo duradera. Un ejemplo actual es que en el caso de SARS-CoV-2 se inducen también anticuerpos frente a una proteína NP, sin capacidad neutralizante, pero con una estructura con potencial a mayor reactividad cruzada (<https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212662>). De ello se deriva el tercer argumento relacionado con la especificidad de la respuesta. Pero también se ha concluido en estudios de respuesta humoral comparativa según gravedad de enfermedad de COVID-19 que debe haber otros parámetros inmunitarios, como el isotipo, la especificidad, o la afinidad que expliquen la protección o no a parte del hecho de tener anticuerpos neutralizantes anti-*spike* (Ravichandran et al., 2021).

Mientras que la especificidad de los anticuerpos se asocia a un efecto deseado y positivo para un peligro *concreto* (el virus en la forma en la que ha iniciado el diseño de la vacuna), también parece evidente, en perspectiva evolutiva, **que una especificidad máxima se producirá siempre a costa de la posibilidad de reconocimiento de antígenos cambiados**. Esto se ha podido confirmar en diferentes escenarios de gripe estacional. El concepto de *original antigenic sin* (pecado original antigénico) postula que el primer contacto con los antígenos de un patógeno determina la respuesta en un reencuentro de patógeno ligeramente diferente, priorizando la memoria inmunitaria basada en la infección (o inmunización) previa. La idea ha estado largamente sesgada hacia un efecto indeseado, en muchas ocasiones por primo-inmunización mediante vacuna, cuando el resultado se puede interpretar como reactividad (protección) cruzada beneficiosa. Así, los títulos más elevados de anticuerpos neutralizantes de gripe reaccionaron con aquellas cepas que circularon en la primera década de la vida (Zhang et al., 2019), encontrándose clonotipos de células B productoras de anticuerpos con capacidad de reactividad cruzada hasta décadas tras contacto, lo que ilustra además la longevidad de la respuesta primaria (Kelvin and Zambon, 2019). Sin embargo, basado en evidencias, se ha postulado que la inmunización repetida en determinados escenarios de gripe estacional bloquearía la inmunidad de protección cruzada más robusta y compleja (Skowronski et al., 2010). A su vez Hoskins, el autor que en el año 1970 acuñó la idea del *original antigenic sin*, alertaba de la posibilidad de dejar vulnerable a nuevas cepas a aquel que mediante inmunización activa no se infecta naturalmente (Hoskins et al., 1976).

Si los mecanismos de maduración de afinidad y especificidad mediante selección clonal se han desarrollado a lo largo de tiempos evolutivos en un mundo de constantes peligros microbianos con alta capacidad de mutaciones y cambio, también es inherentemente esperable que estos mecanismos hayan sido regulados en esta carrera armamentística entre agente microbiano y sistema inmune para siempre solo madurar la afinidad y especificidad hasta el punto necesario y no más. Ya inherente a la causa de la evolución de este mecanismo se encuentra la alta probabilidad de reencuentro futuro con un virus *mutado*, para el que el organismo debe estar preparado. Tampoco se descarta la posibilidad de además “sensar” la velocidad de mutación en cada individuo en el que un virus se replica con sus potenciales mutaciones y también “intentando” escapar (Kupferschmidt, 2021). De este modo, la anticipación de un futuro cambio de antigenicidad del virus estaría programado en la **producción de una especificidad de anticuerpos suficiente para detectar el virus en su forma actual y no tan específico para**

**igualmente reconocer un virus cambiado en el futuro.** Un condicionante importante es la percepción de peligro del organismo a través de diferentes sistemas de organismos, que incluyen el sistema inmune. En un escenario de enfermedad grave, que se asocia a replicación intensa del virus y daño celular masivo, se invertirá más en todas las vías de posible protección, incluso a costa de efectos colaterales (véase tormenta de citoquinas, pero también más anticuerpos, más maduración a afinidad y especificidad). Es decir, se trata de sobrevivir sin “pensar” más en el futuro. Ante un peligro moderado, sin embargo, en el que el daño no se prevé haga peligrar la vida de forma inminente, se reservan energías y recursos y se pondrá en marcha la maquinaria inmune solo hasta la intensidad necesaria sin comprometer la posibilidad de reencuentro futuro con variantes virales. Así, la mejor defensa inmune no es necesariamente la defensa máxima (Zuk and Stoehr, 2002), mientras que puede haber situaciones, en las que una reducida inversión en inmunidad es adaptativa para liberar recursos para otros cometidos de las estrategias vitales (McDade, 2005). En un interesante comentario a la discusión sobre el efecto de memoria inmunológica, se hace alusión a la marcada diferencia entre niños e individuos de edad avanzada en cuanto a que en los primeros el sistema inmune se compone de más linfocitos no activados y menos células de memoria, mientras que en la edad avanzada el escenario opuesto imposibilita el desarrollo de una respuesta inmune primaria contra un nuevo patógeno como el actual coronavirus (Rijkers, 2020).

No debemos caer en [la falacia](#) de pensar que en la naturaleza todo tiene sentido a la perfección. La Medicina Evolucionista nos ha enseñado precisamente la imperfección de diseños, los [compromisos](#) en cada rasgo evolucionado, pero fácilmente se usa como argumento para justificar cada acción de la mano del hombre. Tampoco debemos por ello caer en la falacia que lo que no se puede evidenciar no existe. Con lo referido creo que ya se intuye que me parece cuanto menos imprudente no asumir que cuando sabemos *algo*, siempre debemos mantener la modestia de reconocer que hay mucho que **no** sabemos. Así en la inmunidad natural tras infección, la producción de anticuerpos frente a otros antígenos podría ser de ayuda, ya que no todos los antígenos virales mutan con la misma velocidad. En la inmunización con un solo o muy pocos antígenos se inducen altos niveles de anticuerpos muy específicos. Varias campañas han instado a vacunar también a los que ya habían tenido la enfermedad COVID-19, justificando esta actitud en parte porque se había visto que aumentan por mucho los niveles de anticuerpos neutralizantes (Krammer et al., 2021). ¿Cómo no? El problema es de nuevo el reduccionismo. Si uno ya solo fija la mirada en los anticuerpos anti-*spike* como *únicos* protectores y se tiene a mano un método para aumentarlos, tenemos un objetivo en mi opinión demasiado unidimensional, que no tiene en cuenta el futuro a mediano y largo plazo. En sujetos previamente infectados y con estos anticuerpos o linfocitos B productoras de ellos (Breton et al., 2021), el aumento artificial posterior de títulos de anticuerpos muy específicos se antoja interpretar evolutiva- e inmunológicamente como una respuesta secundaria (reconocido como “peligro repetido y de muy altas dosis”) que además va a hacer madurar más la especificidad, como se ha visto en escenarios similares: Se encontró que en la infección por la pandemia por gripe H1N1 se activó la producción de células B de memoria con gran capacidad de reactividad cruzada frente a cepas previas. Por otro lado, aumentó aún más la maduración de afinidad en respuestas secundarias (Wrammert et al., 2011). Hay otros autores que también se preguntan si una vacunación universal (en la analogía de determinados casos de gripe) podrían impedir la protección natural de larga duración (Gostic et al., 2016). Estos argumentos me hacen concluir que se podría arriesgar la aparición de fenómenos como la *disminución* de capacidad de **reactividad (protección) cruzada**

**beneficiosa** en el futuro en infectados naturalmente y re-estimulados con una inmunización activa actual.

En estas ideas no he incluido la respuesta celular específica, que también se produce en la inmunización y la infección, incluso de casos leves o asintomáticos (Sekine et al., 2020; Altmann and Boyton, 2020; Sahin et al., 2020). Existen ya estudios que demuestran que esta inmunidad mediada por células T no se ve afectada por las variantes de virus frente a infectados por el virus “ancestral” o inmunizados activamente. Observaciones y estudios clínicos y epidemiológicos futuros deberán convalidar este supuesto basado en una valoración *in vitro* que alude igualmente a experiencia previa en el modelo de la gripe (inmunidad heteróloga) (Tarke et al., 2021).

### **Conclusiones y futuro de *MedEvo***

Estas ideas han surgido en parte en el marco de la Teoría de la Evolución, destacando sobre todo la posible “finalidad” (siendo consciente de lo polémico de este término en el concepto evolutivo) de los rasgos, aplicado concretamente a algunos aspectos del sistema inmune. He querido resaltar y anteponer la robustez del conocimiento previo y la plausibilidad biológica frente a la falta de evidencia en algunos detalles o la relevancia de datos muy concretos de esta pandemia. Se confunde falta de evidencia con refutación. He priorizado una lógica de sentido común sin dejar de creer en el método científico y la tan aclamada evidencia científica. Pero ante la falta de tiempo, la falta de recursos y la priorización de determinadas líneas de investigación planteo que este *nuevo* virus para nuestro organismo y el sistema inmune es nuevo en los detalles, pero no en la esencia evolutiva y esperable en términos inmunológicos. He aludido a conceptos básicos sobre protección y memoria inmunológica, conceptos aparentemente apartados actualmente a un segundo plano, al no existir aún método para evidenciarlos y correlacionarlos con la realidad clínica y epidemiológica.

En el entorno *MedEvo* queda mucha tarea, porque con la constante autocrítica que debe acompañar al científico también sería necesario analizar los orígenes de estos conceptos, que han sido hipótesis de trabajo intentando dar respuesta a fenómenos observados mucho antes que el hallazgo de los mecanismos explicativos para la memoria inmunológica. Así a modo de ejemplo, ya se observó en el siglo XVIII que adultos que habían tenido sarampión, no enfermaban de ello de nuevo (Ahmed and Gray, 1996). Curiosamente, si hemos concluido que la naturaleza evolutiva está preparada y es capaz de prever la aparición de nuevos patógenos, nos podríamos preguntar si el papel que tiene el cerebro humano de igualmente ayudar en la previsión de lo que vaya a suceder significa una analogía entre el sistema inmune y el sistema neuronal. Por otro lado, consideraciones epistemológicas podrían poner en entredicho el hecho que hayamos sido capaces de descifrar los mecanismos evolutivos y su posible finalidad si, según Immanuel Kant, solo somos capaces de experimentar la realidad de la naturaleza en analogía con la razón humana. Una evaluación teleológica basada en la analogía con el razonamiento humano es necesaria tanto para una comprensión holística de la naturaleza como para la investigación científica de la naturaleza (Breitenbach, 2014).

Esto lleva necesariamente a disciplinas hoy en día tan lejanas de las Ciencias Naturales, como la Filosofía. Se hace necesario indagar en los orígenes y la historia del método científico, las ventajas y desventajas del reduccionismo, la valoración de la incipiente era de los *big data* etc., y contrastar siempre con los límites del conocimiento en cada momento histórico y para cada

método. Aprenderemos cuando y porqué se han separado las Ciencias Naturales de la Filosofía.

En *MedEvo* no consideramos que solo hemos realizado un trabajo de aunar esfuerzos para unos debates pluri-disciplinares, sino que consideramos gran parte de nuestro trabajo como **investigación científica**, que se define no solo como la ampliación de conocimiento (datos) a través de experimentación, sino también de (re-) descubrir leyes o relaciones que en nuestro sentido sean capaces de aportar enfoques nuevos a la comprensión de la salud y la enfermedad, que a su vez tenga el potencial de ayudar en la prevención o tratamiento de la enfermedad a nivel individual o de salud pública. Una editorial en *Nature Immunology* con título sugestivo ya apuntaba hace 20 años al dilema que los grandes avances en biología molecular no servían sin el marco adecuado y el conocimiento de la biología evolutiva y propuso enfatizar más el objetivo de la *inmunidad* frente a la *inmunología* (Looking back to move ahead, 2000). Con este ensayo he intentado aplicar ideas y conceptos generales en la Biología a un problema concreto. Es importante recalcar que en la Ciencia cabe la pluralidad de hipótesis que se corrigen entre sí **si se les ofrece la adecuada oportunidad de difusión** y cuando llegue el momento adecuado de confirmarlas o rechazarlas según los postulados de Karl Popper y que son la base del progreso científico (Popper, 1982).

## Referencias

Ahmed, R., & Gray, D. (1996). Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science*, 272(5258), 54-60. doi:10.1126/science.272.5258.54.

Altmann, D. M., & Boyton, R. J. (2020). SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol*, 5(49). doi:10.1126/sciimmunol.abd6160.

Breitenbach, A. (2014). Die Analogie von Vernunft und Natur. Berlin: De Gruyter.

Breton, G., Mendoza, P., Hägglöf, T., Oliveira, T. Y., Schaefer-Babajew, D., Gaebler, C., et al. (2021). Persistent cellular immunity to SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*, 218(4). doi:10.1084/jem.20202515.

Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., et al. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529). doi:10.1126/science.abf4063.

Daschner, A., Gómez Pérez, J., & Trujillo Tiebas, M. (2017). Las diferentes caras de la Medicina Evolucionista. Niveles de adaptación y el origen de las enfermedades. In A. Daschner, J. Gómez Pérez, & M. Trujillo Tiebas (Eds.), *Medicina Evolucionista. Aportaciones pluridisciplinares. Volumen III* (pp. 11-28). Madrid: MedEvo.

Davenport, M. P. (2000). Benefits of memory. *Nat Immunol*, 1(6), 451. doi:10.1038/82689.

- Dubos, R. J. (1959). *Mirage of health, utopias, progress, and biological change*. New York,: Harper.
- Eberl, G., & Pradeu, T. (2018). Towards a General Theory of Immunity? *Trends Immunol*, 39(4), 261-263. doi:10.1016/j.it.2017.11.004.
- Fontanet, A., & Cauchemez, S. (2020). COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*, 20(10), 583-584. doi:10.1038/s41577-020-00451-5.
- Gostic, K. M., Ambrose, M., Worobey, M., & Lloyd-Smith, J. O. (2016). Potent protection against H5N1 and H7N9 influenza via childhood hemagglutinin imprinting. *Science*, 354(6313), 722-726. doi:10.1126/science.aag1322.
- Grier, J. (2021). Why you should get a COVID-19 vaccine – even if you’ve already had the coronavirus The Conversation. <https://theconversation.com/why-you-should-get-a-covid-19-vaccine-even-if-youve-already-had-the-coronavirus-155712>. Accessed.
- Grunspan, D. Z., Nesse, R. M., Barnes, M. E., & Brownell, S. E. (2018). Core principles of evolutionary medicine: A Delphi study. *Evol Med Public Health*, 2018(1), 13-23. doi:10.1093/emph/eox025.
- Hoskins, T. W., Davies, J. R., Smith, A. J., Allchin, A., Miller, C. L., & Pollock, T. M. (1976). Influenza at Christ's Hospital: March, 1974. *Lancet*, 1(7951), 105-8. doi:10.1016/s0140-6736(76)93151-2.
- Ioannidis, J. P. A. (2021). Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull World Health Organ*, 99(1), 19-33F. doi:10.2471/BLT.20.265892.
- Kelvin, A. A., & Zambon, M. (2019). Influenza imprinting in childhood and the influence on vaccine response later in life. *Euro Surveill*, 24(48). doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.48.1900720.
- Krammer, F., Srivastava, K., Alshammary, H., Amoako, A. A., Awawda, M. H., Beach, K. F., et al. (2021). Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*, 384(14), 1372-1374. doi:10.1056/NEJMc2101667.
- Kupferschmidt, K. (2021). New mutations raise specter of 'immune escape'. *Science*, 371(6527), 329-330. doi:10.1126/science.371.6527.329.
- Looking back to move ahead (2000). *Nat Immunol*, 1(3), 177. doi:10.1038/79706.
- Martin, L. B., Hanson, H. E., Hauber, M. E., & Ghalambor, C. K. (2021). Genes, Environments, and Phenotypic Plasticity in Immunology. *Trends Immunol*, 42(3), 198-208. doi:10.1016/j.it.2021.01.002.
- Matzinger, P. (1994). Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*, 12, 991-1045. doi:10.1146/annurev.iy.12.040194.005015.
- McDade, T. W. (2005). Life history, maintenance, and the early origins of immune function. *Am J Hum Biol*, 17(1), 81-94. doi:10.1002/ajhb.20095.

McDade, T. W., Georgiev, A. V., & Kuzawa, C. W. (2016). Trade-offs between acquired and innate immune defenses in humans. *Evol Med Public Health*, 2016(1), 1-16. doi:10.1093/emph/eov033.

McDade, T. W., & Sancilio, A. (2020). Beyond serosurveys: Human biology and the measurement of SARS-CoV-2 antibodies. *Am J Hum Biol*, 32(5), e23483. doi:10.1002/ajhb.23483.

Noble, A. (2009). Do we have memory of danger as well as antigen? *Trends Immunol*, 30(4), 150-6. doi:10.1016/j.it.2009.02.001.

Pastor-Barriuso, R., Pérez-Gómez, B., Hernán, M. A., Pérez-Olmeda, M., Yotti, R., Oteo-Iglesias, J., et al. (2020). Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *BMJ*, 371, m4509. doi:10.1136/bmj.m4509.

Popper, K. (1982). *The open universe. An argument for indeterminism*. New York:

Ravichandran, S., Lee, Y., Grubbs, G., Coyle, E. M., Klenow, L., Akasaka, O., et al. (2021). Longitudinal antibody repertoire in "mild" versus "severe" COVID-19 patients reveals immune markers associated with disease severity and resolution. *Sci Adv*, 7(10). doi:10.1126/sciadv.abf2467.

Rijkers, G. (2020). The Burden of Memory: Response to Ortega. *Trends Immunol*, 41(10), 856. doi:10.1016/j.it.2020.08.005.

Rodda, L. B., Netland, J., Shehata, L., Pruner, K. B., Morawski, P. A., Thouvenel, C. D., et al. (2021). Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*, 184(1), 169-183.e17. doi:10.1016/j.cell.2020.11.029.

Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I., Kranz, L. M., Vormehr, M., et al. (2020). COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T. *Nature*, 586(7830), 594-599. doi:10.1038/s41586-020-2814-7.

Seitz, B. M., Aktipis, A., Buss, D. M., Alcock, J., Bloom, P., Gelfand, M., et al. (2020). The pandemic exposes human nature: 10 evolutionary insights. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(45), 27767-27776. doi:10.1073/pnas.2009787117.

Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., et al. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158-168.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.08.017.

Skowronski, D. M., De Serres, G., Crowcroft, N. S., Janjua, N. Z., Boulianne, N., Hottes, T. S., et al. (2010). Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during Spring-Summer 2009: four observational studies from Canada. *PLoS Med*, 7(4), e1000258. doi:10.1371/journal.pmed.1000258.

Tarke, A., Sidney, J., Methot, N., Zhang, Y., Dan, J. M., Goodwin, B., et al. (2021). Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4. *bioRxiv*. doi:10.1101/2021.02.27.433180.

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*, 20(6), 363-374. doi:10.1038/s41577-020-0311-8.

Wrammert, J., Koutsonanos, D., Li, G. M., Edupuganti, S., Sui, J., Morrissey, M., et al. (2011). Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. *J Exp Med*, 208(1), 181-93. doi:10.1084/jem.20101352.

Zhang, A., Stacey, H. D., Mullarkey, C. E., & Miller, M. S. (2019). Original Antigenic Sin: How First Exposure Shapes Lifelong Anti-Influenza Virus Immune Responses. *J Immunol*, 202(2), 335-340. doi:10.4049/jimmunol.1801149.

Zinkernagel, R. M. (2000). What is missing in immunology to understand immunity? *Nat Immunol*, 1(3), 181-5. doi:10.1038/79712.

Zuk, M., & Stoehr, A. M. (2002). Immune defense and host life history. *Am Nat*, 160 Suppl 4, S9-S22. doi:10.1086/342131.

[www.medicinayevolucion.com](http://www.medicinayevolucion.com)