



A seguir vacunando: Omicrón diversidad de sub-variantes, ola de reinfecciones

Publicado por: Mirador Salud Fecha: 11 octubre, 2022 En: Salud Pública Sin Comentarios

Ómicron u Omicrón. Esta fue una de las diatribas iniciales para designar esta variante del coronavirus SARS-CoV-2 cuando apareció en escena. De hecho, la Organización Mundial de la Salud, para nombrar esta variante decidió la nomenclatura con base en los siguientes argumentos: les tocaba a las letras "Nu y Xi" pero ninguna fue acogida; la primera por ser fonéticamente muy cercana a la palabra *new* (nuevo), la segunda porque podría confundirse con el nombre del gobernante de la China Xi JinPing.

Ahora nos trasladamos a Außervillgraten, Austria a finales de 2020. La Dra. Sonleitner tiene una paciente que durante meses se mantuvo positiva al SARS-CoV-2. La señora había estado tomando medicamentos supresores del sistema inmune para tratar una recaída por linfoma antes de infectarse con SARS-CoV-2. La Dra. Sonleitner decidió explorar por qué ocurría esto. Con sus colegas recolectó unas dos docenas de muestras virales de la paciente a lo largo de la enfermedad. Así, describieron mediante secuenciación genética unas 22 mutaciones en el genoma viral extraído de las muestras de la paciente. Aproximadamente la mitad de ellas estarían presentes en la variante Ómicron que aparecería meses después.

El despliegue mundial de esta variante no parece haber surgido de esta paciente. Pero este caso y otros, sugieren que las infecciones crónicas podrían ser candidatas potenciales para el origen de Ómicron y/u otras variantes causantes de las sucesivas olas del COVID-19. El análisis de estos casos crónicos parece fundamental para comprender cómo el virus podría modular su capacidad de propagarse de persona a persona, de evadir la respuesta inmunitaria, o de volverse más o menos infeccioso; es decir, de evolucionar. La paciente austriaca evaluada por la Dra. Sonleitner solo sanó luego de ser vacunada, siete meses posteriores a su diagnóstico. El corolario, muchas zonas del mundo intentan superar la pandemia; algunas personas sanas se encogen de hombros ante las infecciones «leves»; sin embargo, es urgente proteger a quienes corren riesgo de contraer SARS-CoV-2 crónico.

Otro tema fundamental, los informes sobre reinfecciones, que con el surgimiento de las variantes se han hecho más frecuentes. Menciono uno que utiliza el banco de datos de veteranos de Estados Unidos de América (EE.UU.). Resultados de miles de miles de personas, con un sesgo si, que la mayoría son hombres, pero con datos colectados de una población >250 000 personas con una infección, ~39 000 personas con dos o más infecciones y casi 5,4 millones de controles no infectados. El estudio compara resultados de pacientes con reinfecciones (sin importar el número), con aquellas de personas que han sufrido solo una infección. Los resultados sugieren la duplicación de la mortalidad por todas las causas, con mayores efectos adversos cardiovasculares y pulmonares y un triple riesgo de hospitalización entre otras incidencias. Esto significa un importante exceso de carga sobre el sistema de salud. Al comparar reinfecciones con una infección, los datos sugieren un aumento de al menos 30 días de duración de las secuelas. Finalmente, los autores hablan de un efecto "dosis-respuesta" para las reinfecciones múltiples, en el cual episodios adicionales de covid-19 aumentan de forma gradual el riesgo, relativo y absoluto de sufrir secuelas preocupantes.

¿Y entonces, dónde estamos? Infecciones agudas vs. crónicas.

Desde finales de 2019 más de 11 millones de muestras de SARS-CoV-2 tomadas de personas han sido secuenciadas.

Este esfuerzo ha permitido trazar un árbol evolutivo que evidencia cómo el virus ha cambiado durante su trayecto alrededor del planeta. Aparentemente logra un par de mutaciones estables por mes a medida que se mueve de persona a persona.

A pesar de ello, en infecciones agudas -de unas dos semanas de duración-, las versiones del virus con mutaciones ventajosas tienen poco tiempo para superar a las que carecen de ellas por lo cual, la probabilidad de que un virus con ventajas se transmita a otro individuo son mínimas. Estas capacidades pueden forjarse con más facilidad durante el curso de una infección crónica. Pero también es cierto que la infección de cada persona es su propio universo. En ella surgen mutaciones a medida que la infección progresa. La mayoría de los cambios no serán relevantes para el virus (mutaciones neutras) o lo dañarán (mutaciones letales); algunos podrían ser ventajosos sobre otras versiones del virus -en el organismo infectado-, i.e., mejor capacidad de propagación o una mayor resistencia a las defensas inmunitarias. Adicionalmente, las infecciones a largo plazo permiten que se desarrolle una mayor diversidad viral.

Un fenómeno excepcionalmente interesante lo constituye la gran cantidad de mutaciones en aminoácidos presentes en la proteína de espiga (*Spike*) del virus, asociada a la infección como tal y diana fundamental del sistema inmune. Muchas de las mutaciones se asignan a regiones de la espiga que son atacadas por los anticuerpos, como el dominio de unión al receptor (RBD) y el dominio N-terminal, involucrados en el reconocimiento e infección de las células hospederas. La mutación del aminoácido E484 evita por ejemplo que algunos potentes anticuerpos bloqueadores de infecciones (neutralizantes) se adhieran al virus. Otra, la D796H, confiere resistencia a los anticuerpos, pero con un costo para el virus. Esta mutación se asocia a un tipo de virus significativamente menos antígeno. La presencia simultánea de una segunda mutación, -eliminación de dos aminoácidos en los sitios 69 y 70- restaura la infectividad casi por completo. Estos eventos mutacionales compensatorios, surgen más eficientemente en infecciones crónicas, y permiten al virus dar saltos evolutivos, situación que ocurre más difícilmente al transmitirse entre los hospederos de forma rápida.

Otro ejemplo interesante es aquél en el cual se evidencia que las mutaciones tienen sentido al evaluarlas en retrospectiva. Por ejemplo, a fines de 2020, Jonathan Li, del Brigham and Women's Hospital en Boston, Massachusetts (9), y sus colegas publicaron un informe detallado de una infección crónica por SARS-CoV-2: Un caso que culminó en el fallecimiento del paciente de 45 años con una rara enfermedad autoinmune. En él, el SARS-CoV-2 desarrolló mutaciones vinculadas a la resistencia a los anticuerpos, incluida E484K, y otra mutación de pico llamada N501Y, que aparentemente mejora la capacidad del virus para unirse a los receptores de las células hospederas, eventualmente aumentando su infectividad. La importancia de esta mutación N501Y se hizo evidente en el trío de linajes de rápido crecimiento de las variantes de interés, alfa, beta y gamma. Ómicron tiene esta mutación.

Las infecciones crónicas podrían ser la mejor explicación de cómo evolucionaron variantes como Ómicron, mas no es obvio cómo, su capacidad para propagarse velozmente entre las personas, una de las características definitorias de la mayoría de las variantes, podría evolucionar en un solo individuo. Una posible explicación es que los mismos mecanismos moleculares que ayudan al SARS-CoV-2 a infectar las vías respiratorias, los pulmones y otros órganos de una persona, también son importantes para permitir que el virus se propague a otros. Es decir, podríamos intuir que en casos como el de Ómicron, lo que distingue a una variante de preocupación de una de interés es el aumento masivo en la transmisibilidad o la capacidad de infectar a personas previamente inmunes.

En conclusión, es urgente comprender los factores virales que contribuyen a las infecciones crónicas y sus potenciales secuelas con un corolario importante, es poco probable que la vigilancia genómica y de salud pública detecten una variante de interés o de preocupación en su momento de aparición. Sin embargo, es fundamental lograr comprender qué está evolucionando realmente en el virus durante este tiempo, aunque las probabilidades de que este conocimiento permitan predecir la aparición de la próxima variante de preocupación o rastrear variantes como Ómicron hasta su origen son remotas. Sin embargo, la comprensión de la evolución viral permitirá anticiparnos a cómo las futuras variantes "lucirán" e incluso, como tratar las infecciones crónicas.

Otros elementos importantes de discutir en este tema, sobre los cuales no ahondaremos, son los pacientes con sistemas inmunológicos comprometidos, incluyendo infección por VIH, e incluso personas con sistemas inmunológicos sanos, pero con COVID-19 más prolongadas de lo usual, o ejemplos de cadenas de transmisión de infecciones de mediana duración (15) que involucran a personas relativamente sanas en las cuales se presentan oleadas de infección descontroladas.

Por otra parte, los medicamentos antivirales y tratamientos para infecciones crónicas, incluyendo las terapias con anticuerpos monoclonales y plasma de convalecientes podrían jugar un papel en la evolución del virus; i.e., la resistencia a los medicamentos contra el COVID-19, como Paxlovid (nirmatrelvir- ritonavir) y molnupiravir, como ha ocurrido con la resistencia al antiviral remdesivir documentada en infecciones crónicas. En el caso del Paxlovid, se han detectado decenas de mutaciones en el SARS-CoV-2, algunas que eventualmente podrían derivar en la expresión de quimio-resistencia, a pesar de que se considera que es poco probable que tales mutaciones sean la causa de los denominados rebotes de Paxlovid. Lo que si es cierto es que el tratamiento está diseñado para cinco días. Si se administra durante un periodo más prolongado para tratar una infección crónica, existe una buena posibilidad de que se seleccione una población viral resistente. Este hecho indica la urgente necesidad de identificar tratamientos efectivos para infecciones crónicas, particularmente en personas con problemas del sistema inmunitario.

Primoinfecciones vs. reinfecciones

Al comienzo de la pandemia la frecuencia de casos de reinfección era baja pero siempre presente. La aparición de la variante Ómicron a finales de 2021 ha aumentado considerablemente esa probabilidad de reinfección. ¿Por qué con la variante Ómicron las reinfecciones se han vuelto mucho más comunes? La respuesta sencilla podría ser que las sub-variantes Ómicron (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 y BA.5) han optimizado su capacidad de escape inmunitario aunado a una inmunidad cruzada limitada con BA.1, la versión inicial de Ómicron que infectó a una proporción importante de la población a principios de 2022. Estos resultados se han observado en diversos lugares incluyendo Sur África, Portugal, Gran Bretaña, muchos países de Europa e incluso Australia.

Pero ¿por qué ocurre esto?

El riesgo de reinfección ha aumentado sustancialmente debido a las siempre novedosas mutaciones que se presentan en la proteína de espiga del virus. De hecho, una actualización reciente de la genómica de las variantes de Ómicron realizada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (*CDC* por sus siglas en inglés) demuestra que 35 % (o más) de los nuevos casos de COVID-19 están representados por las variantes BA.4/5; parte del porcentaje restante está representado por la variante BA.2.12.1 que presenta la mutación, L452Q, y que junto con BA.4/5 añade 2 mutaciones adicionales que son clave para la supervivencia del virus. Por otra parte, hay evidencias de un porcentaje menor de *Long-COVID* en pacientes infectados con Ómicron en comparación con aquellos infectados con Delta, a pesar de que la cantidad absoluta de infecciones con Ómicron y sub-variantes es más alta que en cualquier ola anterior.

De hecho, las variantes BA.4 y BA.5 de Ómicron impulsaron una ola, reinfectando a personas que solo unos meses antes habían sido infectadas con Ómicron original. En este contexto es importante resaltar que la vacunación sigue funcionando y reduce significativamente la potencial infección incluso con la variante Ómicron. El mensaje es claro: (a) La vacunación completa significa mantener un estatus de protección importante por lo cual no debemos bajar la guardia. (b) Nuestro sistema inmune ha adquirido una mejor capacidad de defensa en la lucha contra el COVID-19. (c) El sistema inmunitario se defiende más hábilmente del mismo patógeno -o sus variantes-, con cada exposición, a pesar de que la capacidad, por ejemplo, de Ómicron para esquivar los anticuerpos inducidos por vacunas e infecciones sea alta. (d) El sistema inmunológico es mucho más que anticuerpos. Las células T ayudan a controlar el virus después de la infección; esto reduce la gravedad de la enfermedad y previene la muerte. (e) Las zonas del coronavirus que reconocen a las células T se han mantenido prácticamente sin cambios desde que el virus irrumpió en escena en 2019, lo cual explica por qué las vacunas siguen siendo efectivas para prevenir la hospitalización y la muerte sin importar la variante infectante.

En resumen, aunque la inmunidad inducida por la infección con SARS-CoV-2 proporciona un cierto grado de inmunidad, la inmunidad conferida por la vacunación es más segura, ya que protege contra la enfermedad grave. La combinación de vacunación/infección, llamada inmunidad híbrida es la más poderosa. Siempre es más seguro y prudente vacunarse y evitar la infección, ya que con la última nunca se puede asegurar que no tomará un curso más grave. Reiteremos que los estudios sobre la efectividad de las vacunas contra COVID-19 sugieren que la protección contra la infección por el virus SARS-CoV-2 disminuye a lo largo de los meses y es por ello que los refuerzos de vacunación son muy importantes.

En una población mundial, que apartando el continente asiático se esfuerza poco para controlar el SARS-CoV-2 con medidas no farmacológicas, el aumento -y descenso inevitable- de infecciones causadas por BA.4 y BA.5 será el resultado -casi en su totalidad- de la inmunidad de la población; los casos aumentarán cuando la protección disminuya y disminuirán cuando suficientes personas hayan sido infectadas. Por otro lado, los países tendrán perfiles inmunológicos -únicos- que dependerán de sus antecedentes de ondas de SARS-CoV-2 y tasas de vacunación. Aunado a esto, la diferencia demográfica puede alterar los resultados de los comportamientos de las ondas, ya que las poblaciones más longevas y ancianas son más propensas a una enfermedad más severa. La vacuna de ARNm fue un 95% eficaz para evitar la hospitalización en casos de infección por Delta. Aunque no hay datos suficientes para estimar la protección real de la vacuna frente a BA.4/5, reiteramos que siempre es más seguro y prudente vacunarse y evitar la infección a correr el riesgo de sufrirla sin vacunarse. Con esta última opción nunca se puede asegurar que la enfermedad no tomará un curso más grave.

En conclusión, los tamaños de las ondas BA.4 y BA.5 han variado de un lugar a otro y el hecho de que las últimas sub-variantes de Ómicron parecen estar causando menos muertes y hospitalizaciones que sus primos mayores, constituyen una señal de que la creciente inmunidad de la población está atenuando las consecuencias de los aumentos repentinos de la enfermedad.

¿Qué vendrá después?

Eso es una incógnita. La selección de sub-variantes de Ómicron podría continuar, con variantes novedosas, como resultado de nuevas mutaciones que difieran de las existentes. Nadie puede afirmar que BA.4/5 es la variante final. Es muy probable que surjan variantes adicionales de Ómicron. Los investigadores han identificado varios puntos en la proteína de la espiga que son reconocidos por los anticuerpos que se desencadenan por la vacunación y la infección previa, pero que podrían mutar en futuros linajes de Ómicron. Otra posibilidad es la aparición de una variante en una rama diferente del árbol genealógico del SARS-CoV-2 al que originó Ómicron, que no sea familiar para las respuestas inmunitarias de las personas, como comenta Ravindra Gupta de la Universidad de Cambridge.

En este panorama se podría argumentar que las estadísticas de las pruebas diagnósticas no reflejan la verdadera tasa de infección; cada vez más personas se realizan las pruebas desde casa o no se las realizan. Esto indica que el monitoreo y la vigilancia de las aguas residuales es fundamental para intuir la situación general de población infectada.

Un mensaje final primordial: A pesar de la relajación del comportamiento de las personas a nivel mundial -por extenuación- frente a la pandemia, es fundamental continuar usando máscaras N95/KN95, disponer de distanciamiento social cuando sea posible, atender cuidadosamente a la ventilación y filtración de aire, y en general insistir en todas las medidas no farmacológicas que tenemos a nuestra disposición para limitar infecciones y reinfecciones. Aunado a ello reiteramos que la vacunación significa una decisión segura y prudente para evitar y evitar la infección por lo cual debemos seguir vacunando.

Alicia Ponte-Sucre

Agradecimientos: a José Esparza y Flor Pujol por la lectura crítica de este artículo y sus muy acertados comentarios.

Sobre la autora: Alicia Ponte-Sucre es profesora titular e investigadora, coordinadora del Laboratorio de Fisiología Molecular de la Cátedra de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental (IME), perteneciente a la Escuela de Medicina Luis Razetti de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), e investigadora visitante en la Universidad de Würzburg, Alemania (en alemán, Julius-Maximilians-Universität Würzburg). Es Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN). Ex-presidenta de la Junta Directiva y Ex-coordinadora del Consejo Consultivo de la Asociación Cultural Humboldt. Miembro fundador y vicepresidenta de la Junta Directiva de la Fundación Universitaria Fundadiagnóstica y está incluida en: The World Who's Who of Women, 1996, 1999; International Directory of Distinguished Leadership, 1997; Woman of the Year 1997, 2000, 2008; Outstanding People of the 20th Century, 1998; International Who's Who of Professional and Business Women, 2001, 2003; Top 100 Educators, 2008, Who's Who in Science and Engineering, 2011.

Facebook

Twitter