

## Una variante del Reino Unido destaca el papel de los pacientes inmunodeprimidos en la pandemia de COVID-19

By Kai Kupferschmidt

Revista Science, [doi:10.1126/science.abg2911](https://doi.org/10.1126/science.abg2911), 23 de diciembre, 2020.

---



Los compradores usan máscaras faciales en Regent Street en Londres el 19 de diciembre, el día en que el gobierno del Reino Unido impuso nuevas restricciones para frenar una nueva variante del SARS-CoV-2 que se propaga rápidamente.

---

En junio, Ravindra Gupta, un virólogo de la Universidad de Cambridge, se enteró que un paciente con cáncer que, había ingresado en un hospital local el mes anterior con COVID-19 y todavía estaba diseminando el virus. El paciente estaba siendo tratado por un linfoma, que había recaído y se le había administrado rituximab, un fármaco que agota las células B productoras de anticuerpos. Eso le hizo difícil deshacerse de la infección con el SARS-CoV-2.

Gupta, que estudia cómo surge la resistencia a los medicamentos contra el VIH, se interesó por el caso y ayudó a tratar al paciente, que falleció en agosto, 101 días después de su diagnóstico de COVID-19, a pesar de que le administraron el medicamento antiviral remdesivir y de dos rondas de plasma de pacientes recuperados, que contenían anticuerpos contra el virus. Cuando Gupta estudió las secuencias del genoma del coronavirus que infectó al paciente, descubrió que el SARS-CoV-2 había adquirido varias mutaciones que podrían haberle permitido eludir los anticuerpos.

Ahora, su análisis, informado en una pre-impresión en medRxiv a principios de este mes, se ha convertido en una pieza crucial del rompecabezas para los investigadores que intentan comprender la importancia de B.1.1.7, la nueva variante del SARS-CoV-2 que se encontró por primera vez en el Reino Unido. Esa cepa, que parece propagarse más rápido que otras, contiene una de las mutaciones que encontró Gupta, y los investigadores creen que B.1.1.7 también puede haberse originado en un paciente inmunodeprimido que tenía una infección prolongada. "Es una hipótesis perfectamente lógica y racional", dice el científico de enfermedades infecciosas Jeremy Farrar, director de Wellcome Trust.

Los científicos todavía están tratando de averiguar los efectos de las mutaciones en B.1.1.7, cuya aparición llevó al gobierno del Reino Unido a endurecer las medidas de control del coronavirus y a otros países de Europa a imponer prohibiciones de viaje al Reino Unido. Pero la nueva variante, junto con la investigación de Gupta y otros, también ha llamado la atención sobre el papel potencial en el COVID-19 de las personas con sistemas inmunológicos debilitados. Si brindan al virus la oportunidad de desarrollar linajes que se propagan más rápido, son más patógenos o eluden las vacunas, estas infecciones crónicas no solo son peligrosas para los pacientes, sino que podrían tener el potencial de alterar el curso de la pandemia.

Aún no está muy claro si ese es el caso, pero Farrar cree que es importante asegurarse de que los médicos tomen precauciones adicionales cuando atienden a esas personas: "Hasta que sepamos con certeza, creo, tratar a esos pacientes en condiciones bastante controladas, como lo haríamos con alguien que tiene tuberculosis resistente a los medicamentos, en realidad tiene sentido".

La preocupación de los investigadores se centra principalmente en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y situaciones similares. "Todavía no sabemos sobre personas inmunodeprimidas a causa del VIH, por ejemplo", dice Farrar.

## **Presagiando el futuro**

B.1.1.7 atrajo la atención de los científicos porque estaba relacionado con un brote en el condado de Kent, en Inglaterra, que estaba creciendo más rápido de lo habitual. Las secuencias mostraron que el virus había acumulado una gran cantidad de mutaciones que juntas causaron cambios de 17 aminoácidos en las proteínas del virus, ocho de ellos en la crucial proteína de pico. Entre ellos hay al menos tres particularmente preocupantes.

Uno es 69-70del, una delección que Gupta también encontró en su paciente de Cambridge, Reino Unido, cuyo virus parecía evadir el sistema inmunológico. Conduce a la pérdida de dos aminoácidos en la proteína de pico. En experimentos de laboratorio, Gupta descubrió que el lentivirus diseñado para transportar la proteína de pico SARS-CoV-2 con esta delección era dos veces más infeccioso.

El segundo es N501Y, una mutación que el biólogo evolutivo Jesse Bloom del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson ha demostrado que aumenta la fuerza con la que la proteína se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), su punto de entrada a las células humanas. La mutación también está presente en 501Y.V2, una variante descubierta por investigadores en Sudáfrica que investigaron brotes de rápido crecimiento en tres provincias

costeras. “Descubrimos que este linaje parece extenderse mucho más rápido”, dice Tulio de Oliveira, virólogo de la Universidad de KwaZulu-Natal, cuyo trabajo alertó por primera vez a los científicos del Reino Unido sobre la importancia del N501Y. “Cada vez que ve que la misma mutación se selecciona de forma independiente varias veces, aumenta el peso de la evidencia de que esa mutación probablemente sea beneficiosa de alguna manera para el virus”, dice Bloom.

El tercer cambio preocupante es el P681H, que altera el sitio donde la proteína de la espiga debe dividirse para ingresar a las células humanas. Es uno de los sitios en pico donde el SARS-CoV-2 difiere del SARS-CoV-1, el virus que causó el brote mundial del síndrome respiratorio agudo severo en 2003, y el cambio allí puede permitir que se propague más fácilmente. “Este es probablemente tan importante como el N501Y”, dice Christian Drosten, virólogo del Hospital Universitario Charité en Berlín.

Hasta ahora, el SARS-CoV-2 generalmente adquiere solo una o dos mutaciones por mes. Y B.1.1.7 ha vuelto a este ritmo ahora, lo que sugiere que no muta más rápido normalmente que otros linajes. Es por eso que los científicos creen que pudo haber pasado por un largo período de evolución en un paciente con infección crónica que luego transmitió el virus al final de la infección. “Sabemos que esto es raro, pero puede suceder”, dice Maria Van Kerkhove, epidemióloga de la Organización Mundial de la Salud. Stephen Goldstein, virólogo de la Universidad de Utah, está de acuerdo. “Son simplemente demasiadas mutaciones acumuladas en circunstancias evolutivas normales. Sugiere un período prolongado de evolución dentro del hospedador”, dice.

Las personas con un sistema inmunológico debilitado pueden darle al virus esta oportunidad, como muestran los datos de Gupta. Más evidencia proviene de un artículo publicado en The New England Journal of Medicine el 3 de diciembre que describía a un paciente inmunodeprimido en Boston infectado con SARS-CoV-2 durante 154 días antes de morir. Nuevamente, los investigadores encontraron varias mutaciones, incluida la N501Y. “Sugiere que puede producirse un número relativamente grande de mutaciones en un período de tiempo relativamente corto en un paciente individual”, dice William Hanage del Harvard T.H. Chan School of Public Health, uno de los autores. (En los pacientes que están infectados durante unos días y luego eliminan el virus, simplemente no hay tiempo suficiente para esto, dice). Cuando estos pacientes reciben tratamientos con anticuerpos para COVID-19 al final del curso de la enfermedad, es posible que ya hayan existido tantas variantes que una de ellas es resistente, dice Goldstein.

---

Son simplemente demasiadas mutaciones que se han acumulado en circunstancias evolutivas normales. Sugiere un período prolongado de evolución dentro del hospedador.

Stephen Goldstein, Universidad de Utah

---

La pregunta es si las mutaciones que surgen en estos pacientes también podrían ayudar a que el virus se propague más rápidamente. En una investigación publicada hace unos años, Bloom mostró que algunas de las mutaciones que surgieron en los virus de la influenza en pacientes inmunodeprimidos se diseminaron luego a nivel mundial. "Es totalmente posible que lo que está sucediendo en pacientes inmunodeprimidos pueda presagiar lo que sucede en el futuro" con la pandemia, dice Bloom. Pero las adaptaciones que ayudan a un virus a superar a otros virus en un

paciente también pueden ser muy diferentes de lo que necesita un virus para transmitirse mejor de un paciente a otro, dice.

Los científicos del Reino Unido y otros fueron inicialmente cautelosos al concluir que las mutaciones de B.1.1.7 hacían que el virus se propagara mejor de persona a persona. Pero la nueva variante está reemplazando rápidamente a otras, dice Müge Çevik, especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad de St. Andrews. "Realmente no podemos descartar la posibilidad de que la estacionalidad y el comportamiento humano expliquen parte del aumento", dice. "Pero ciertamente parece que hay algo que ver con esta variante". Drosten dice que inicialmente se mostró escéptico, pero que también se ha convencido más.

Pero exactamente qué impacto tiene cada mutación es mucho más difícil de evaluar que detectarlas o mostrar que están aumentando, dice Seema Lakdawala, bióloga de la Universidad de Pittsburgh. Los experimentos con animales pueden ayudar a mostrar un efecto, pero tienen limitaciones. Los hámsteres ya transmiten rápidamente el virus SARS-CoV-2, por ejemplo, lo que podría ocultar cualquier efecto de la nueva variante. Los hurones lo transmiten de manera menos eficiente, por lo que una diferencia puede ser más fácilmente detectable, dice Lakdawala. "¿Pero eso realmente se traduce en humanos? Lo dudo." Una respuesta definitiva puede tardar meses, predice.

Una hipótesis que los científicos están discutiendo es que el virus ha aumentado la fuerza con la que se une al receptor ACE2 en las células humanas, y que esto le permite infectar a los niños mejor que antes, expandiendo su campo de juego. Pero la evidencia de eso es muy débil hasta ahora, dice Çevik. Incluso si los niños constituyen una mayor proporción de personas infectadas con la nueva variante, eso podría deberse a que la variante se propagó en un momento en que había un cierre, pero las escuelas estaban abiertas. Otra hipótesis es que el P681H ayuda a que el virus infecte mejor las células que se encuentran más arriba en el tracto respiratorio, desde donde se puede propagar más fácilmente que desde lo profundo de los pulmones, dice Drosten.

## **No hay razón para asustarse**

Una pregunta importante es si el linaje sudafricano o británico podría conducir a una enfermedad más grave o incluso evadir la inmunidad inducida por la vacuna. Hasta ahora hay pocas razones para pensar eso. Aunque se ha demostrado que algunas mutaciones permiten al virus evadir los anticuerpos monoclonales, las vacunas y las infecciones naturales parecen conducir a una amplia respuesta inmune que se dirige a muchas partes del virus, dice Shane Crotty del Instituto de Inmunología de La Jolla. "Sería un verdadero desafío para un virus escapar de eso". Los virus del sarampión y la poliomielitis nunca han aprendido a escapar de las vacunas que los atacan, señala: "Esos son ejemplos históricos que sugieren no asustarse".

En una conferencia de prensa ayer, el CEO de BioNTech, Uğur Şahin, señaló que la variante del Reino Unido difería en solo nueve de los más de 1270 aminoácidos de la proteína de pico codificada por el ARN mensajero en la vacuna COVID-19 muy efectiva que su compañía desarrolló junto con Pfizer. "Científicamente, es muy probable que la respuesta inmune de esta vacuna también pueda hacer frente al nuevo virus", dijo. Se están realizando experimentos que deberían confirmar eso en la primera semana de 2021, agregó Şahin.

Sébastien Calvignac-Spencer, virólogo evolutivo del Instituto Robert Koch, dice que esta es la primera vez que los países toman acciones tan drásticas como el bloqueo del Reino Unido y las prohibiciones de viaje basadas en la vigilancia genómica en combinación con datos epidemiológicos. "No tiene precedentes a esta escala", dice. Pero la cuestión de cómo reaccionar ante mutaciones desconcertantes en patógenos surgirá con más frecuencia a medida que se amplíe la vigilancia genómica, predice. La gente está feliz de haberse preparado para un huracán de categoría 4, incluso si las predicciones resultan ser incorrectas y la tormenta es menos severa, dice Calvignac-Spencer. "Esto es un poco lo mismo, excepto que tenemos mucha menos experiencia con la vigilancia genómica que con el pronóstico del tiempo".

Aunque el aumento de B.1.1.7 en el Reino Unido es preocupante, Farrar dice que está igualmente preocupado por la otra variante que se está extendiendo rápidamente en Sudáfrica y que ahora también se ha detectado en dos viajeros en el Reino Unido. Incluye dos mutaciones más en la parte de la proteína de pico que se une a su receptor en las células humanas, K417N y E484K. Estos podrían afectar la unión del virus a las células humanas y también su reconocimiento por parte del sistema inmunológico, dice Farrar. "Creo que estas mutaciones sudafricanas son más preocupantes que la constelación de la variante británica". Los hospitales sudafricanos ya están pasando apuros, agrega. "Siempre nos hemos preguntado: "¿Por qué el África subsahariana escapó de la pandemia hasta la fecha? "Las respuestas se han centrado en la relativa juventud de la población y el clima. "Quizás si aumenta un poco la transmisión, eso es suficiente para superar estos factores", dice Farrar.

Para Van Kerkhove, la llegada de B.1.1.7 muestra lo importante que es seguir de cerca la evolución viral. El Reino Unido tiene uno de los sistemas de monitoreo más elaborados del mundo, dice. "Mi preocupación es: ¿cuánto de esto está sucediendo a nivel mundial, donde no tenemos capacidad de secuenciación?" Otros países deberían reforzar sus esfuerzos, dice. Y todos los países deben hacer todo lo posible para minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 en los próximos meses, dice Van Kerkhove. "Cuanto más circule este virus, más oportunidades tendrá de cambiar", dice. "Estamos jugando un juego muy peligroso aquí".