

Monodosis

EL EFECTO DE LA GENÉTICA EN LA GRAVEDAD DE LA COVID-19

Ante la gran variabilidad en el comportamiento clínico de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, un grupo internacional de investigadores se propuso realizar un estudio genético a fin de determinar la potencial influencia de los genes en el desarrollo de la enfermedad. Para ello, incluyeron en el estudio 1.980 pacientes con confirmación diagnóstica de COVID-19 grave –definido por insuficiencia respiratoria y necesidad de oxígeno o ventilación mecánica– ingresados en 7 hospitales de Italia y España. Tras la exclusión de los pacientes con valores atípicos, restringieron la investigación a un total de 1.785 pacientes (y 2.205 participantes sanos como controles), de los cuales se analizaron más de 8 millones y medio de polimorfismos de nucleótido único a partir de muestras de sangre.

Un meta-análisis de los dos paneles de casos y controles identificó una mayor frecuencia de 26 variantes genéticas en los pacientes con fallo respiratorio, siendo de especial interés una potente asociación cruzada con el polimorfismo rs11385942 en el locus 3p21.31 (cromosoma 3) y con el polimorfismo rs657152 en el locus 9q34.2 (cromosoma 9), estadísticamente significativa a nivel del genoma; ambos polimorfismos se relacionaban con una probabilidad aumentada en un 77% (*odds ratio* u $OR=1,77$; $IC_{95\%} 1,48-2,11$) y en un 32% ($OR=1,32$; $IC_{95\%} 1,20-1,47$) de padecer insuficiencia respiratoria. Además, su frecuencia de aparición fue significativamente mayor en pacientes que requirieron ventilación mecánica respecto a aquellos que solo se les administró oxígeno, con independencia de edad y sexo de los pacientes.

De manera interesante, la asociación en el cromosoma 9 coincidió con el locus del grupo sanguíneo ABO: un análisis específico demostró un riesgo de gravedad de la COVID-19 un 45% mayor en pacientes con grupo sanguíneo A respecto a otros grupos sanguíneos ($OR=1,45$; $IC_{95\%} 1,20-1,75$) y un efecto protector relacionado con el grupo sanguíneo O, con un 35% menos de riesgo de necesitar asistencia ventilatoria ($OR=0,65$; $IC_{95\%} 0,53-0,79$); para el resto de grupos sanguíneos no parece haber una tendencia clara. No obstante, la relación más clara se encontró con la variante genética identificada en el cromosoma 3, que abarca 6 genes (SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 y XCR1) y determina una mayor vulnerabilidad de los pacientes: uno de los genes se asocia con la estabilización de la enzima ECA2 (puerta de entrada del virus a las células humanas) y otros dos codifican para receptores de quimiocinas (implicadas en el proceso inflamatorio agudo –tormenta de citoquinas– a nivel pulmonar). Dicho polimorfismo fue más frecuente en personas de “menor” edad (media de 59 años) respecto a las más ancianas, lo que podría explicar al menos en parte los casos de mayor gravedad en rangos de edad más bajos.

Aunque los hallazgos no son del todo concluyentes, podrían permitir prever –y actuar en consecuencia ante– los casos de pacientes con una predisposición genética a sufrir una enfermedad de mayor gravedad y a requerir de ingreso en UCI, así como contribuir a conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad. Podría plantearse, incluso, que un estudio precoz de las variantes genéticas de las regiones de los cromosomas 3 y 9 tendría cierto valor pronóstico, y considerarse como un factor de riesgo adicional a otras enfermedades crónicas (como diabetes, hipertensión u obesidad).

Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albiellos A, Invernizzi P et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2020283. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283.

EL PRIMER CASO DE VIH RESISTENTE A TODAS LAS COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES

En 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó de que la prevalencia de resistencias a los fármacos de primera línea frente al VIH-1 (especialmente los regímenes a base de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos) está en crecimiento y, en algunos países con escasas opciones terapéuticas, más del 10% de las nuevas infecciones por VIH se producen ya con virus que han desarrollado resistencias a varios fármacos.

En este sentido, un reciente artículo describe el caso de un varón de raza caucásica de 80 años de edad que fue diagnosticado de infección por VIH-1 en 1989 (a los 41 años de edad) e inició el tratamiento antirretroviral en 1995; desde entonces, ha recibido más de 14 fármacos diferentes, habiendo experimentado el último fracaso virológico a un régimen basado en dolutegravir. En noviembre de 2017, los autores del trabajo recolectaron una muestra de sangre del paciente e identificaron una cepa del VIH-1 del subtipo B. Se analizaron las resistencias tanto a nivel genotípico (usando el algoritmo de interpretación de la Base de Datos de Resistencia a Fármacos antirretrovirales de Stanford) como fenotípico (usando los ensayos PhenoSense y Trofile). El virus demostró una amplia resistencia cruzada genotípica y fenotípica a todos los fármacos anti-VIH aprobados en Europa, incluidos los inhibidores de integrasa de segunda