

## 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

generación más modernos, como dolutegravir y bictegravir. Si bien es cierto que la literatura científica ya había registrado casos con resistencias a algunos de los fármacos de cada grupo (pero no a todos simultáneamente), se trata del primer caso descrito de una persona infectada cuyo virus es “panresistente”, esto es, resistente a las 5 familias de fármacos orales y a todas sus combinaciones que se usan habitualmente contra el VIH: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa e inhibidores de la fusión. El virus se mostró insensible a 25 de los 26 fármacos probados, y exclusivamente fue sensible a tenofovir, que por sí solo no va a ser eficaz contra el virus.

Así pues, sin opciones terapéuticas a excepción de los fármacos en investigación, este caso es un claro ejemplo de cómo, a pesar del amplio número de opciones terapéuticas disponibles, aún se necesitan nuevos antirretrovirales con diferentes mecanismos de acción. Las resistencias cruzadas del VIH siguen siendo una preocupación y una amenaza importantes (de especial relevancia en pacientes que han sido tratados con combinaciones subóptimas de antirretrovirales en el pasado) para erradicar la pandemia del SIDA, pues comprometen los resultados clínicos, dificultan el manejo terapéutico y aumentan el riesgo de transmisión. Este trabajo es otra muestra del gran impacto en salud pública que representan las resistencias antimicrobianas y de que debe aumentar la conciencia sobre la necesidad de optimizar el uso y la adherencia a fármacos antimicrobianos (tanto antivirales como antibióticos).

**Puertas MC, Ploumidis G, Ploumidis M, Fumero E, Clotet B, Walworth CM et al.** Pan-resistant HIV-1 emergence in the era of integrase strand-transfer inhibitors: a case report. *Lancet*. 2020; DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30006-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30006-9).

## EN VERANO, ¿HABRÁ MENOS PROPAGACIÓN DEL SARS-CoV-2?

Esta es la pregunta que se han venido haciendo muchos expertos y gran parte de la sociedad en los últimos meses. Y, aunque hay grandes incertidumbres al respecto, un reciente estudio (Bhardwaj *et al.*, 2020) ha arrojado cierta luz sobre el asunto. Los autores han pretendido identificar cuáles son los factores que determinan la persistencia de los virus en el aire y en superficies: para ello, han evaluado comparativamente el tiempo de secado de las gotículas respiratorias (en las que se sabe se “transporta” el nuevo coronavirus y actúan como vehículo de contagio entre personas) en seis ciudades de todo el mundo (Nueva York, Chicago, Los Ángeles, Miami, Sidney y Singapur), con diferentes condiciones climatológicas y diferente evolución de la pandemia de COVID-19. Emplearon un modelo de evaporación de difusión limitada para una gotícula colocada en una superficie parcialmente mojada (entre ellas, las más recurrentes, como pomos de puertas o pantallas de móviles) y con una línea de contacto fijada. Mediante una serie de modelos matemáticos, calcularon las posibilidades de supervivencia del virus en la gotícula en función de la vida útil de las mismas bajo distintas condiciones ambientales, considerando también la variación en el volumen de la gota y el ángulo de contacto.

Sus resultados sugieren que el tipo de superficie, la humedad relativa y la temperatura ambiente determinan notablemente las posibilidades de supervivencia, siendo estas mayores cuanto mayor es la humedad (hasta 5 veces más respecto a ambientes secos) y menor la temperatura ambiente, pues temperaturas más altas contribuyeron a secar la gotícula con mayor rapidez y redujeron drásticamente las posibilidades de persistencia del virus. Esto explica que el tiempo de secado de una gotícula de 5 nl en Nueva York (temperatura ambiente en marzo-abril

de 6-10°C y humedad relativa 50-60%) era de casi 90 s, mientras que, en el otro extremo, ese tiempo se reducía a menos de 30 s en Singapur (28-32°C y 70-80% de humedad), lo cual puede correlacionarse con la mayor y menor tasa de crecimiento de las infecciones por SARS-CoV-2 de entre las ciudades consideradas, aunque no exclusivamente (influyen otros factores, principalmente las medidas preventivas y condiciones ambientales en espacios cerrados). Además, el estudio sugiere que las superficies como las pantallas de los teléfonos móviles, el algodón y la madera deben limpiarse con mayor frecuencia que las superficies de vidrio y acero, ya que estas últimas son relativamente hidrófilas y, en ellas, las gotículas se evaporan más rápido.

En definitiva, parece que, en lugares con climas más cálidos y secos, como puede ser gran parte del interior de España en verano, la permanencia de las gotículas respiratorias en el ambiente y superficies se puede acortar, y podría favorecer la mitigación de los contagios. No obstante, no hay suficiente información para descartar una segunda ola epidémica, y se deben extremar las medidas profilácticas, también en verano. A este respecto, los autores de otro trabajo reciente (Zhang *et al.*, 2020) advierten de que, si bien el distanciamiento social y el lavado de manos deben continuar, son probablemente insuficientes, y el uso de mascarillas se revela como la medida más efectiva para evitar contagios interpersonales, aunque al inicio de la pandemia hubiera cierta controversia en las recomendaciones de su uso. También mediante diversos modelos matemáticos, concluyeron que el uso generalizado de mascarillas redujo, por sí mismo, el número de infecciones en 78.000 casos en Italia (desde el 6 de abril al 9 de mayo) y en más de 66.000 en Nueva York (desde el 17 de abril al 9 de mayo). En esa misma línea, un tercer estudio (Stutt *et al.*, 2020), consistente en un modelo matemático que contempla una simulación con 60 millones de personas, sugería que el uso continuado de mascarillas faciales