

CARTA AL DIRECTOR

Delta coronavirus y otras variantes, algunas cuestiones de interés

Luis Monteagudo Lima¹ , Gerardo Álvarez Álvarez^{2*} 

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Gerardo Álvarez Álvarez. monte@infomed.sld.cu

Recibido: 05/10/2021 - Aprobado: 21/10/2021

Señor Director:

Hablar de epidemias, virus y bacterias (peste bubónica de 1348, gripe española de 1918, gripe aviar de 1997 y epidemia de SIDA -síndrome de inmunodeficiencia humana- o ébola en África) se ha vuelto tan popular como hablar de fútbol o de béisbol; la ignorancia sobre el actual virus, su nacimiento, las vías de contagio, su propagación y su letalidad generaron incredulidad, desconfianza y escepticismo.^(1,2) Los virus (vocablo que proviene del latín y significa toxina) son agentes infecciosos microscópicos, con una estructura compuesta por una cadena de material genético de ADN (ácido desoxirribonucleico) que contiene información hereditaria. El nuevo coronavirus es un virus RNA monocatenario (familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*) que en su capsida tiene proyecciones puntiagudas semejantes a una corona, lo que le da el nombre.⁽³⁾ De acuerdo a su estructura genética esta subfamilia comprende cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. Los alfacoronavirus y los betacoronavirus infectan a mamíferos y, normalmente, son responsables de infecciones respiratorias en humanos; a los coronavirus gamma y delta solo se le reconocían mayoritariamente infecciones en las aves y en los peces.⁽⁴⁾ El SARS-CoV-2 es un virus esférico, el mayor entre los virus RNA, lo que explica su capacidad de recombinación genética con otros virus RNA, su genoma codifica 4 proteínas estructurales: la S (spike protein), la E (envelope), la M (membrane) y la N (nucleocapside).⁽⁵⁾ La S contiene dos subunidades: S1, que actúa como el ligando que se une a receptores de superficie de la célula diana a través del receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y S2, que interviene en la fusión de la envoltura del virión con la membrana citoplásmica de la célula, la responsable como antígeno (Ag), de la producción de anticuerpos (Ac). Entre las células que poseen el receptor ACE2 destacan las de la mucosa nasal y la faríngea, la conjuntiva, los neumocitos pulmonares, las células

intestinales y las renales, el endocardio, los testículos y las células nerviosas cerebrales; las dos primeras podrían ser la puerta de entrada del virus en los individuos.⁽⁶⁾

Los coronavirus han sido siempre considerados patógenos para el hombre, pero sin mayores consecuencias para su salud; sin embargo, en el siglo XXI han aparecido tres coronavirus altamente patógenos y todos producen un severo síndrome respiratorio agudo. El primero se denominó síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y apareció en la Provincia de Guandong, de la República China (2002 y 2003), como una neumonía atípica grave. En el año 2012 otro virus de la misma familia hizo su aparición, produjo un contagio altamente patógeno y dio origen al llamado síndrome respiratorio del Medio Este (MERS), el virus se denominó MERS-CoV, de contagio zoonótico y capacidad de transmisión moderada; el MERS produce síntomas semejantes a los de la actual pandemia, ocasionada por el SARS-CoV-2, que consiste en una neumonía atípica, pero además existen otros síntomas y signos diferentes como son la diarrea persistente y la falla renal. El virus SARS-CoV-2, productor de esta pandemia, es altamente transmisible.⁽⁷⁾

El objetivo de este trabajo es comentar algunas aristas interesantes sobre el Delta coronavirus y, quizás, sobre otras mutaciones, variantes del SARS-Cov-2, que están por venir, casi sin lugar a dudas. Es útil tener claridad en que el impacto de la emergencia de estas nuevas variantes dependerá de su potencialidad en el aumento de la transmisión, de la asociación a enfermedad más grave (aumento de hospitalizaciones o muertes), de la evasión de la respuesta inmune posterior a una infección o vacunación previa y de las posibles fallas en la detección diagnóstica que signifiquen en una pérdida de la efectividad de las medidas de contención y un impacto grave en la respuesta de los sistemas de salud (o ambas). Estas características han llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a clasificar a las distintas variantes en las de preocupación o interés.⁽⁸⁾ Las variantes de interés (VOI) se han asociado con cambios que afectan al receptor de unión celular del virus, con reducción de la capacidad neutralizante de los anticuerpos (Ac) generados por la infección natural o la vacunación, la disminución de la eficacia de los tratamientos, el potencial impacto diagnóstico o la previsión de incremento en la transmisibilidad y a la gravedad de la infección (o ambas), con agrupación de casos y brotes, dentro de estas aparecen: epsilon, zeta, eta, theta, iota y kappa y, más recientemente, una denominada Mu que está en estudio. Las que se consideran variantes de preocupación (VOC) incluyen en las que existe evidencia de aumento de la transmisibilidad, la gravedad, la disminución de la capacidad neutralizante de los Ac naturales o generados tras la vacunación, la reducción de la efectividad del tratamiento o los fallos en las pruebas de diagnóstico: alfa (británica), beta (sudafricana), gamma (brasileña y japonesa) y delta (india), según la OMS.⁽⁹⁾ Todas estas variantes difieren de la cepa salvaje y original que inició la pandemia de Covid-19 en 2020, en la que la mayoría de los cambios mutantes ocurren en la proteína estructural S y que difiere de la original en incremento de la infectividad y de la transmisibilidad. El surgimiento de linajes del virus, fruto de mutaciones, con capacidad para escapar de las respuestas inmunitarias previamente montadas, tanto en la vacunación como en la inmunidad adquirida por infección

natural, es de especial interés para la salud pública.⁽¹⁰⁾ Los virus, en especial los virus ARN, introducen cambios al azar en su genoma los que, en algunos casos, mejoran su capacidad de transmisión y garantizan su continuidad;⁽¹¹⁾ sin embargo, la mayoría de estas mutaciones se pierden como resultado del proceso de selección natural; conforme un virus se transmite entre los individuos, algunas de estas mutaciones se vuelven permanentes y se transmiten a las nuevas generaciones del virus. La considerable capacidad de los virus para adaptarse a nuevos huéspedes está determinada por la introducción de varias mutaciones en un corto período de tiempo que pueden establecerse y definir la aparición de una variante.⁽¹²⁾

La variante delta pasó a formar parte de variantes de interés el 4 de abril de 2021 y a ser considerada como variante de preocupación a partir del 11 de mayo de 2021.⁽¹³⁾ Esta variante consta de más de 15 mutaciones, las de mayor relevancia son las que comprometen a la proteína S. Según la evidencia disponible, es un 40 a un 60% más transmisible que la variante alfa y está asociada con mayor riesgo de hospitalización y curso clínico más severo; destaca por una menor afinidad con Ac neutralizantes y evade así la respuesta inmune. Se considera que el 90% de las nuevas infecciones por SARS-CoV-2 se deberán a esta variante en Europa, a finales de agosto de 2021, con un mayor riesgo en las personas no vacunadas que en las vacunadas. A diferencia de los virus de la gripe con gran potencial de variación genética, hasta ahora en el SARS-CoV-2, solo mutaciones en el gen S han generado variantes con resistencia parcial a anticuerpos generados por infecciones anteriores o vacunas.⁽¹⁴⁾

Sería útil precisar unos términos para los que muchos no están familiarizados y que en la actualidad se usan con frecuencia e indistintamente: mutantes, variantes, cepas y linaje. Las mutaciones son cambios en la secuencia de nucleótidos del genoma y los virus que las portan son llamados mutantes. Cuando una mutante se selecciona a través de numerosos ciclos de replicación viral emerge una variante viral. Si la variación da como resultado un virus con características fenotípicas diferentes la variante es denominada cepa. Cuando, por secuenciación genética, se halla que una nueva variante representa una rama diferente en el árbol filogenético, eso significa el nacimiento de un nuevo linaje.⁽¹⁵⁾

Cuanto más se replican los virus, más mutan, y se hace más probable que aparezcan variantes resistentes dominantes;⁽¹⁶⁾ sin embargo, hay interés en saber si las mutaciones en la glicoproteína de la espiga median para escapar de los anticuerpos del huésped y si podrían comprometer la eficacia de la vacuna porque la espiga es el principal antígeno viral en las vacunas actuales. Si una variante tiene una o más mutaciones en la espiga que aumentan la transmisibilidad podría superar rápidamente y sustituir a otras variantes circulantes. Debido a que las vacunas actuales provocan una respuesta inmune a toda la proteína espiga se espera que la protección efectiva pueda producirse a pesar de algunos cambios en los sitios antigénicos de las variantes del SARS-CoV-2.⁽¹⁷⁾

En Cuba, en el mes de abril, se detectó un viajero en la Provincia de Matanzas que padecía la variante Delta; en la actualidad puede decirse que está en todas

las provincias del país, reemplazando a la variante Beta;⁽¹⁸⁾ esta situación se debe a la elevada carga viral que se ha considerado mil veces mayor a la informada por el virus inicial en China porque solo necesita cuatro días desde el inicio de la infección a su transmisión. En cuanto a la variante Delta plus, no exactamente igual a su antecesora, presenta una mutación adicional que podría tener un impacto de escape a la respuesta inmune, pero aún está en estudio.

Incuestionablemente el SARS-CoV-2 se replicará en los seres humanos, ocurrirán mutaciones y surgirán variantes preocupantes. Desde una perspectiva de la salud pública limitar la transmisión viral mediante el uso generalizado de las vacunas, el distanciamiento físico y social (o ambos), la acentuación de las medidas de restricción y contención y otras medidas de control conocidas y aplicadas es lo que podría reducir la aparición de las temidas mutaciones virales. Sin abandonar, sino incrementar, los diagnósticos certeros precoces y el aislamiento oportuno de las personas afectas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ríos Gordillo CA. El virus, el síntoma y el gran pánico. Reflexiones sobre un estado social. SOMEPSO [Internet]. 2021 [citado 02/08/2021];6(1):99-115. Disponible en: <https://revistasomepso.org/index.php/revistasomepso/article/view/100>
2. Zavaro Pérez C. Reflexiones sobre un virus con Corona. Herreriana [Internet]. 2021 [citado 02/08/2021];3(1):6-11. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/herreriana/article/view/6967>. <https://doi.org/10.29057/h.v3i1.6967>
3. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. Virus taxonomy. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet] Amsterdam: Elsevier; 2011 [citado 02/08/2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780123846846/virus-taxonomy>
4. Maroto Vela MC. SARS-CoV-2: problemas e incertidumbres. An RANM [Internet]. 2020 [citado 02/08/2021];137(2):98-103. Disponible en: https://analesranm.es/revista/2020/137_02/13702_rev01. <https://dx.doi.org/10.32440/ar.2020.137.02.rev01>
5. Maroto Vela MC, Piédrola Angulo G. Los coronavirus. An RANM [Internet]. 2019 [citado 02/08/2021];136(3):235-238. Disponible en: https://analesranm.es/revista/2019/136_03/13603rev01. <https://dx.doi.org/10.32440/ar.2019.136.03.rev01>
6. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. Hypertens Res [Internet]. 2020 [citado 02/08/2021];43:648-654. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41440-020-0455-8>. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
7. Sandoval W. COVID-19. Metro Ciencia [Internet]. 2021 [citado 02/08/2021];29(2):3-6. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/166>. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/2/2021/3-6>
8. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Ginebra: WHO; 2021 [citado 02/08/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>

9. Pérez-Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. Vacunas [Internet]. 2021 [citado 02/08/2021];22(3):173–179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8275477/>.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2021.06.003>
10. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, Robinson-McCarthy LR, Bain WG, Haidar G, et al. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. Science [Internet]. 2021 [citado 02/08/2021];371(6534):1139-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7971772/>.
<https://dx.doi.org/10.1126/science.abf6950>
11. Saavedra Trujillo CH. Antecedentes de infección por SARS-CoV-2/Covid19. Infectio [Internet]. 2021 [citado 02/08/2021];25(4)(Supl 1):2-9. Disponible en: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/971/1113>
12. Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. Lancet [Internet]. 2021 [citado 26/06/2021];397(10273):462. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00298-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00298-1/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00298-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00298-1)
13. López Mora E, Espinoza Rojas J, Dabanch Peña J, Cruz Choappa R. Emergencia de variante Delta-B.1.617.2. Su impacto potencial en la evolución de la pandemia por SARS-CoV-2. Bol Micol [Internet]. 2021 [citado 26/06/2021];36(1):12-16. Disponible en: <https://revistas.uv.cl/index.php/Bolmicol/article/view/2883>.
<https://doi.org/10.22370/bolmicol.2021.36.1.2883>
14. Ortiz de Lejarazu y Leonardo R. Futuro de la vacunación frente a la infección por SARS-CoV-2. Open Respir Arch [Internet]. 2021 [citado 26/06/2021];3(2021):100117. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-open-respiratory-archives-11-avance-resumen-futuro-vacunacion-frente-infeccion-por-S2659663621000369>. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100117>
15. Mascola JR, Graham BS, Fauci AS. SARS-CoV-2 Viral Variants—Tackling a moving target. JAMA [Internet]. 2021 [citado 26/06/2021];325(13):1261-2. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776542>.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.2088>
16. Kantor IN, Lüthy IA, Ritacco V. Las variantes del SARS-CoV-2 y la llamada resistencia a las vacunas. Medicina (Buenos Aires) [Internet] 2021 [citado 26/06/2021];81(3):421-426. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81-21/n3/421.pdf>
17. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? JAMA [Internet]. 2021 [citado 26/06/2021];325(6):529-531. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775006>.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
18. González RR. Variante delta, el gran desafío. Vanguardia [Internet]. 17/08/2021 [citado 29/08/2021]. Disponible en: <http://www.vanguardia.cu/villa-clara/20660-variante-delta-el-gran-desafio>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.