

## ÓMICRON: ¿PRELUDIO DEL FINAL DE LA PANDEMIA, O UNA VARIANTE MÁS?

OSVALDO F. TEGLIA\*

*Profesor Adjunto a cargo de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Argentina*

Si bien la ciencia continúa investigando y tratando de predecir el futuro del virus SARS CoV2, hasta ahora no ha sido posible anticiparlo y el virus aparentemente no tiene intenciones de parar de mutar. La última variante de preocupación, Ómicron, posee mutaciones en sitios antigénicos claves de la proteína pico, se propagó rápidamente por todo el mundo y ha puesto en peligro la eficacia de vacunas y anticuerpos monoclonales.

La secuenciación del genoma viral lograda desde el principio de la pandemia permitió demostrar que el SARS CoV2 se diversificaba, detectándose alrededor de dos mutaciones de una sola letra por mes entre sus 30.000 sitios posibles para ello. Si bien todos los virus mutan, esta tasa de cambio es intensa, propia de los coronavirus y aproximadamente la mitad que la de la influenza y una cuarta parte de la del VIH.

Los cambios genéticos pueden implicar importantes saltos evolutivos aumentando las oportunidades del virus SARS-CoV2 y en general éstos le han permitido dotarse de dos características: una, hacerse más infeccioso o transmisible; la otra, superar la respuesta inmunitaria del huésped.

Las infecciones en personas con sistemas inmunitarios comprometidos pueden durar meses, y junto a la ausencia de anticuerpos neutralizantes por falta de vacunación, parecen ser los ámbitos propicios para que estas mutaciones se desarrollen y ocasionen eventos de super propagación. Las infecciones típicas que duran solo algunos días ofrecen menos oportunidades para los cambios del genoma viral.

Ómicron emergió con bríos en noviembre 2021

desde Sudáfrica; aparentemente desde Gauteng; pequeña provincia hogar de una gran ciudad: Johannesburgo, capital del país. Su emersión está íntimamente ligada a un contexto de aumento exponencial de casos de Covid-19 en Sudáfrica, seguramente secundario a los bajos índices de vacunación en este país.

Las autoridades de Sudáfrica anunciaron el 30 de diciembre 2021 que el país ya había superado su pico de Ómicron sin un aumento importante en las muertes. La nueva variante parece causar entre 40% y 75% menos internaciones que Delta, y en Sudáfrica el 80% de los pacientes hospitalizados no requirieron oxígeno. Un informe del gobierno del Reino Unido de la misma fecha afirma que en Inglaterra las personas infectadas con Ómicron tuvieron aproximadamente la mitad de probabilidades de requerir hospitalización o atención de emergencia que aquellas infectadas por Delta.

Ómicron posee más de 50 mutaciones que hoy parecen estar dominando al mundo, pero no es el número de mutaciones lo preocupante, sino la posición de las mismas. Treinta y dos de las mutaciones de Ómicron se encuentran en la proteína de espiga y en el dominio de unión del receptor, dos zonas que intervienen en la adherencia y entrada a las células.

La proteína de pico es el principal objetivo de las respuestas inmunitarias, y 9 de los cambios de esta proteína en Ómicron están presentes también en otras variantes, afectando la capacidad de los anticuerpos para reconocer el virus y bloquear la infección. Se ha dicho que Ómicron comparte con Alfa y Delta su mayor transmisibilidad, con Beta la posibilidad de evadir

\* Dirección postal: Entre Ríos 1355, 8° "C", (2000) Rosario, SF, Argentina.  
Correo electrónico: teresafrax@gmail.com

la respuesta a las vacunas y con Gamma la de eludir la inmunidad natural producida por la infección.

Clásicamente se mide el crecimiento de la epidemia usando el número R0 (número promedio de casos nuevos generados por cada infección o lo que es lo mismo el promedio de casos nuevos que genera un caso positivo a lo largo de un periodo de infección). A finales de noviembre 2021, el Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles (NICD) de Sudáfrica en Johannesburgo determinó que R0 del SARS CoV 2 estaba por encima de 2 en Gauteng; habiendo estado muy por debajo de 1 en meses previos. Si el Ro de un patógeno alcanza un valor por debajo de uno, este va desapareciendo con el tiempo por limitarse la capacidad de infectar a otros individuos. Por el contrario, si el valor va aumentando por encima de 1, también se incrementa el promedio de personas contagiadas.

Ese nivel de crecimiento se había observado por última vez durante los primeros días de la pandemia, sugiriendo el gran potencial infectivo para propagarse de la nueva variante, estimado en tres a seis veces más que Delta.

El Ro del SARS CoV 2 fue variando conforme el virus se dispersaba por el planeta y aparecían las nuevas variantes. Por ejemplo, La variante original de Wuhan llegó a poseer un R0 de 2,5; en tanto que la variante Delta, que se diseminó rápidamente por el mundo, alcanzó un R0 de 7 y Ómicron alcanzó un Ro extremo de 10.

Solo para tener una idea de la contagiosidad de Ómicron y el valor de Ro alcanzado por este coronavirus conviene compararlo con el del sarampión que es entre 12 y 18, o el de la varicela, de 10 a 12. No obstante, cuando una población se inmuniza correctamente, las probabilidades de ser afectada por un individuo infectado por cualquiera de estos microorganismos que mantienen su RO alto, serán muy bajas.

Virus como el del sarampión y el de la varicela, incluso el de la poliomielitis, a pesar de mantener un alto nivel de contagio, han sido controlados gracias a campañas masivas de vacunación. Ómicron es uno de los agentes infecciosos más transmisibles en la actualidad.

### ¿Utilidad de las vacunas?

Los estudios que evalúan la capacidad de los anticuerpos en sangre de las personas vacunadas informan que las vacunas actualmente disponibles tienen una eficacia reducida en la prevención de infecciones por Ómi-

cron. Esta variante limita la potencia de los anticuerpos neutralizantes más ampliamente que cualquier otra variante de SARS-CoV-2. Las terceras dosis de vacunas Covid hoy por hoy parecieran reforzar la inmunidad y controlar el “escape inmunológico” suscitado por Ómicron, y son consideradas esenciales para controlar la expansión del nuevo linaje.

Las terceras dosis vigorizan los niveles de anticuerpos neutralizantes, y es probable que esto proporcione una fortificación en la capacidad de repeler Ómicron. Se ha demostrado que personas con exposición repetida a la proteína de pico del SARS-CoV-2, ya sea a través de una infección o una dosis de refuerzo, tienen “bastante probabilidad de tener una actividad neutralizante en suero contra Ómicron”, y menos chances de requerir hospitalizaciones si son afectados por la variante.

No obstante esta aparente limitación, las vacunas siguen siendo la gran herramienta para alejarnos de la mortalidad por Covid. Según el CDC de Estados Unidos, entre 1.228.664 personas que completaron la vacunación primaria entre diciembre de 2020 y octubre de 2021, los cuadros graves asociados a Covid-19 fueron el 0,015% y las muertes el 0,0033%, extremadamente raros.<sup>1</sup> Los factores de riesgo de los cuadros severos incluyeron edad  $\geq 65$  años, inmunosupresión y otras seis afecciones subyacentes. Todas las personas con cuadros graves tenían al menos un factor de riesgo. El 78% de las personas que murieron tenían al menos cuatro factores de riesgo.

Del análisis del CDC se desprende que las personas vacunadas que son mayores, inmunodeprimidas o que tienen otras afecciones subyacentes deben atender el manejo de sus enfermedades crónicas, tener precauciones para reducir la exposición al Covid, recibir dosis adicionales de vacunas tempranamente, y terapia farmacéutica antiviral precoz y eficaz para mitigar el riesgo de evolución a cuadros más graves. Aumentar la cobertura vaccinal en este grupo debería ser una prioridad fundamental de salud pública.

### ¿Por qué es menos virulento?

Los primeros indicios procedentes desde Sudáfrica y el Reino Unido indicaron que la variante Ómicron era menos peligrosa que su predecesora Delta, no obstante y a pesar de ello estamos viendo por estos días que los hospitales comienzan a saturarse de pacientes Covid a pesar de la disminución de la gravedad de la enfermedad. Una serie de estudios de laboratorio ofrece una evidencia pre-

clínica para explicar dicha diferencia: Ómicron parece no infectar las células profundas del pulmón con tanta facilidad como lo hace en las vías respiratorias superiores.

Diamond y sus colaboradores, virólogos de la Universidad de Washington en St. Louis, Missouri, EE. UU.,<sup>2</sup> infectaron hámsteres y ratones con Ómicron y otras variantes para rastrear la progresión de la enfermedad y efectuaron observaciones muy interesantes que podrían explicar, en animales de laboratorio, lo visto en pacientes. Otros investigadores también encontraron que Ómicron se encuentra en niveles reducidos en el tejido pulmonar.<sup>3,4</sup>

Dichos autores pusieron de manifiesto una atenuación de la infección pulmonar causada por Ómicron en varios modelos de ratones en comparación con variantes anteriores de SARS-CoV-2.<sup>2-5</sup> Los animales de laboratorio infectados por Ómicron sufrieron una menor pérdida de peso, tuvieron menor carga viral en las vías respiratorias inferiores, patología y enfermedad pulmonar evaluadas clínicamente en comparación con otras variantes de SARS-CoV-2 de interés aisladas históricamente.<sup>2-5</sup>

Estos experimentos parecen haber demostrado la razón molecular de la menor virulencia de Ómicron: una proteína llamada TMPRSS2 de la superficie de las células alveolares pulmones. Las variantes anteriores utilizan la proteína TMPRSS para infectar el tejido pulmonar, pero Ómicron no se une o lo hace dificultosamente a ese nivel.<sup>3</sup>

### ¿Cómo se originó?

Existen cuatro coronavirus humanos: 229E, OC43, NL63 y HKU1, que son endémicos mundialmente y responsables del 15-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior: rinitis, laringitis, faringitis, y otitis. En ocasiones, pueden causar infecciones más graves, como bronquitis, bronquiolitis, exacerbación de asma e incluso SARS.

Hay varias teorías que desvelan a investigadores y tratan de explicar el origen de Ómicron. Una de ellas es que una parte del genoma de alguno de los coronavirus ancestrales humanos se haya insertado en el SARS CoV2 y dado origen a Ómicron, contribuyendo así a la relativa benevolencia del mismo.

El origen de Ómicron estaría íntimamente ligado al aumento diario exponencial de casos de SARS CoV 2 en Sudáfrica a finales de 2021; este crecimiento salvaje se dio una la población sudafricana pobremente vacuna-

da y con gran prevalencia de pacientes convivientes con VIH, mayormente jóvenes. Se postula el nacimiento de Ómicron desde un paciente inmunocomprometido cursando una forma prolongada de Covid y coinfectado con uno de los virus del resfriado común.

La existencia de informes de pacientes con Covid-19 que también estuvieron infectados con coronavirus estacionales llevó a un grupo de investigadores de varios países a rastrear homologías entre el genoma de éstos y el del SARS CoV 2, para lo cual estudiaron 5,4 millones de genomas de 1,523 linajes de Covid-19, habiendo publicado sus conclusiones recientemente en la web.<sup>6</sup>

Dicho análisis comparativo del genoma de Ómicron permitió determinar la zona en donde se presentan la mayoría de sus mutaciones trascendentes: en la proteína pico o espina; ésta posee ciertas partes substituidas o reemplazadas que remedan las de un coronavirus estacional que habitualmente ocasiona el resfriado común (coronavirus HCoV 229E).<sup>6</sup>

La secuencia de nucleótidos que codifica a ins214EPE en el coronavirus del Covid muestra una secuencia idéntica a la del virus del resfriado: HCoV-229E.<sup>6</sup> Esta mutación de inserción (ins214EPE) no ha sido observada previamente en ningún linaje de SARS-CoV-2; algo no menor y que agrega luces a la conclusión de los investigadores. Por otra parte, en estudios previos se ha sugerido que las mutaciones de inserción en los genomas del SARS-CoV-2 podrían haberse originado a partir de coinfecciones en el huésped humano.<sup>7</sup>

Parece validarse la hipótesis de que los dos virus (SARS CoV2 y coronavirus estacional HCoV 229E) pudieron haber intercambiando material genético a través de recombinación, y el coronavirus estacional haber integrado una porción de su genoma al SARS CoV2 dando así nacimiento a Ómicron. Los genes recibidos desde la otra especie y que gestaron la nueva variante de preocupación del Covid, al ser reconocidos por el sistema inmune de memoria serían menos virulentos.<sup>6,8</sup>

La genética recibida desde la especie “estacional” y que ayudó a gestar la novel variante de preocupación, quizás le otorgó condiciones de más transmisibilidad, además de menor virulencia. Al poseer ahora un fragmento genético ancestral y conocido previamente por el ser humano, tal vez se esté facilitando la labor del sistema inmune celular, generándose así una enfermedad más leve y las condiciones necesarias para que Ómicron persista como cepa endémica.

La posibilidad de que el SARS CoV 2 haya utilizado la coinfección en un huésped humano para su interacción genómica y el surgimiento de una nueva variante de preocupación, agrega a pocas incertidumbres sobre la eventualidad de aparición de nuevos linajes en contextos similares e incluso desde animales, en donde la infección por Covid desde el hombre ya ha sido demostrada.

### ¿Cuándo termina la pandemia?

Si bien es imposible predecir los próximos movimientos del SARS CoV2, destacados expertos aseveran que el virus se transformará en uno más, como el del resfriado común; otros postulan que se mantendrá amenazante, tipo influenza. Las fuerzas que impulsan los “cambios antigénicos” tendrán la última palabra conforme se fortalezcan o se detengan.

Jesse Bloom, un biólogo evolutivo del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson en Seattle, Washington, asevera que los coronavirus estacionales “proporcionan una hoja de ruta sobre cómo podría evolucionar el SARS-CoV-2 y ser el futuro de la pandemia”, y ha publicado observaciones interesantes que tal vez puedan ayudar a atisbar algún final en esta penosa historia.<sup>9,10</sup>

El referido científico mira hacia el futuro con optimismo, y como muchos expertos de esta época, predice que “el nuevo patógeno no será erradicado”, más bien, éste se volverá endémico: y “se constituirá en el quinto coronavirus en establecerse permanentemente entre los humanos, junto con cuatro coronavirus estacionales” ya conocidos, y que causan resfriados relativamente leves y han estado circulando durante décadas o más, pero además lo fundamenta con observaciones científicas que se describen:

Uno de los mejor estudiados es el coronavirus estacional 229E, que infecta las personas repetidamente a lo largo de sus vidas, pero no está claro si estas reinfecciones son el resultado de una disminución de la respuesta inmunitaria en sus huéspedes o si los cambios genéticos en el virus ayudan a eludir la inmunidad preexistente. Para averiguarlo, Bloom obtuvo muestras de sangre de hace décadas de personas expuestas al 229E y las examinó para detectar anticuerpos contra diferentes versiones del mismo virus que se remontan a la década de 1980 y a décadas/subsiguientes.

Los resultados son sorprendentes.<sup>9, 10</sup> Las muestras de sangre de la década de 1980 contenían altos niveles de

anticuerpos bloqueadores de infecciones contra una versión de 1984 de 229E, pero tenían muy poca o nula capacidad para neutralizar una versión del virus de la década de 1990. Los anticuerpos de los 80 fueron incluso menos efectivos contra las variantes 229E de las décadas de 2000 y 2010. Lo mismo ocurrió con las muestras de sangre de la década de 1990: las personas tenían inmunidad a los virus del pasado reciente, pero no a los del futuro, lo que sugiere que el virus estaba evolucionando para evadir la inmunidad. Esto puede ser interpretado como una evolución genómica del 229E.

Los investigadores opinan que podría haber algún paralelismo entre aquel 229E y las nuevas variantes como Ómicron, ya que esta última lleva consigo mutaciones que mitigan la potencia de los anticuerpos producidos contra versiones anteriores de SARS-CoV-2, y a la vez posee una menor virulencia, constituyendo tal vez el prelude de la primer variante endémica.

Esta es una versión alentadora de la evolución del SARS-CoV-2 y aguarda a que el virus eventualmente evolucione de manera más predecible y se convierta en uno más dentro del grupo de los coronavirus del resfriado común. Para producirse habría de equilibrar su capacidad de replicarse en las vías respiratorias de las personas con la necesidad de mantenerlas lo suficientemente saludables como para infectar otros nuevos huéspedes, y persistir así entre la comunidad.

Confiando en una evolución viral optimista varios y renombrados científicos han opinado en *Nature* del siguiente modo:<sup>9</sup> “El virus no quiere poner a alguien en la cama y enfermarlo lo suficiente como para que no se encuentre con otras personas.” “El SARS CoV-2 evolucionará para mantener las infecciones durante un período de tiempo más largo, aumentando la cantidad de nuevos huéspedes expuestos.” “Si mantiene su bajo perfil, el SARS-CoV-2 podría garantizar su propagación continua y una parte de la población no vacunada estar contribuyendo con los planes del virus.”

Un futuro también esperanzador para el SARS-CoV-2, pero seguramente menos probable, sería seguir el camino del sarampión. A pesar de que la infección o la vacunación brindan protección de por vida para el sarampión, el virus sigue circulando en gran medida entre niños susceptibles y adultos no vacunados. La mayoría de las personas que contrajeron sarampión en los últimos años no estaban vacunadas. Para este final del Covid estarían faltando vacunas que generaran inmunidad a largo tiempo, y serían necesarias altas tasas de ino-

culación de las mismas para asegurar la inmunidad de rebaño de la población, como sí ocurrió con la mencionada enfermedad eruptiva de la infancia. No obstante, incluso un virus como el sarampión, que esencialmente no tiene la capacidad de evolucionar como los coronavirus para evadir la inmunidad, aún subsiste y ha causado serios inconvenientes en los últimos años a expensas de la disminución de los índices de vacunación.

La influenza o gripe ofrece otro escenario para pronosticar el futuro del SARS CoV-2. El virus de la influenza A impulsa las epidemias mundiales de gripe estacional cada año y se caracteriza por la rápida evolución y propagación de nuevas variantes capaces de escapar a la inmunidad provocada por cepas pasadas. El resultado son epidemias estacionales, impulsadas en gran medida por la propagación entre adultos, quienes pueden desarrollar formas graves de la enfermedad. La vacuna antigripal reduce la incidencia y sobre todo la gravedad de la enfermedad. Una rápida evolución de la influenza A, como ocurrió con Ómicron; puede significar que las vacunas no siempre están adaptadas a las cepas circulantes.

La rapidez con la que evoluciona el SARS CoV-2 en respuesta a la inmunidad también determinará si es necesario actualizar las vacunas y con qué frecuencia. Las ofertas actuales probablemente tendrán que ser actualizadas. Un *preprint*<sup>11</sup> publicado en septiembre de 2021 encontró indicios de que el SARS CoV-2 estaba evolucionando mucho más rápido que los coronavirus estacionales e incluso superando a la influenza A, cuya principal forma circulante es H3N2. Los autores esperan que el SARS CoV-2 eventualmente disminuya a un estado de cambio más estable, porque si es similar al H3N2, necesitará actualizar la vacuna cada año o dos, o cinco. No lo sabemos actualmente. De hecho se está trabajando en una vacuna combinada que incluye VSR, influenza y SARS CoV-2.

Por otro lado subyace la incertidumbre sobre si el agente de la Covid 19 no enfrentará nuevos desafíos evolutivos en los próximos meses y años, que lo catapulten a ganancias en su transmisibilidad y/o virulencia.

La aparición de nuevas variantes ha sido ayudada por la implementación desigual de vacunas en países de bajos ingresos; éstos ofrecen un terreno fértil para que el SARS CoV-2 haya podido dar saltos evolutivos sorprendentes. La persistencia de un gran número de personas infectadas por largo plazo, sustentada no solo por los bajos niveles de vacunación en ciertas áreas sino también por los grupos antivacunas no tan minoritarios; posibilitarán que el virus explore diferentes combinaciones de mutaciones para encontrar alguna que tenga éxito, floreciendo con cambios deletéreos más que con la indulgencia de los virus del resfriado común.

En este último contexto el SARS CoV-2 también podría volverse más severo al combinarse con otros coronavirus y evadir las vacunas actuales. La bien documentada circulación del virus en reservorios animales, alberga no pocos interrogantes y genera la posibilidad de cambios sorprendentes, como un escape inmunológico o una mayor gravedad.

En este artículo se ha tratado de fundamentar con cierta evidencia que existen varios futuros potenciales para el SARS CoV-2. La realidad al momento de estas líneas es una explosión de Ómicron que remeda el frenesí de contagiosidad del coronavirus en los primeros días de la pandemia. Su propagación a 6 continentes después de una semana de su descubrimiento inicial desencadenó una alarma sanitaria global.

A pesar de una disminución en la gravedad de la enfermedad, la hiper-transmisibilidad del virus ha generado tensión en los hospitales y en la sociedad y repercusiones económicas negativas. La inequidad en la distribución de la vacuna Covid-19 y el rechazo a la misma por parte de la población están prolongando la pandemia y facilitando la aparición de nuevas variantes.

El futuro del SARS-CoV-2 está en manos de la humanidad, un impulso de vacunación mundial tal vez cambie el panorama evolutivo del virus y determine cómo será el final de esta historia.

## Referencias

1. Yek C, et al. Risk factors for severe COVID-19 outcomes among persons aged  $\geq 18$  years who completed a primary COVID-19 vaccination series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. *Morb Mortal Wkly Rep* 71, 2022.
2. Diamond M. et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. Preprint at ResearchSquare <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1211792/v1>, 2021.
3. McMahan K, et al. Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in hamsters.
4. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.01.02.474743>, 2022.
5. Bentley EG, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 variant leads to less severe disease than Pango B and Delta variants strains in a mouse model of severe COVID-19. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.12.26.474085>, 2021.
6. Kozlov M. Omicron's feeble attack on the lungs could make it less dangerous. *Nature* 601: 177, 2022.
7. Venkatarishnan AJ, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2 harbors a unique insertion mutation of putative viral or human genomic origin. [https://www.noack-finsterwalde.de/wp-content/uploads/2021/12/Ómicron-analysis-of-novel-insertion-mutation.en\\_.de\\_.pdf](https://www.noack-finsterwalde.de/wp-content/uploads/2021/12/Ómicron-analysis-of-novel-insertion-mutation.en_.de_.pdf)
8. Peacock T. Putative host origins of RNA insertions in SARS-CoV-2 genomes. <https://virological.org/t/putative-host-origins-of-rna-insertions-in-sars-cov-2-genomes/761>, 2021.
9. Burki T. The origin of SARS-CoV-2 variants of concern. *Lancet Infect Dis* 35033232, 2022.
10. Callaway E. Beyond Omicron: what's next for COVID's viral evolution. *Nature* 200; 204-7, 2021.
11. Eguia RT, et al. A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity. *PLoSPathog* 17: e1009453, 2021.
12. Kistler KE, Juddleston J, Bedford T. Rapid and parallel adaptive mutations in spike S1 drive clade success in SARS-CoV-2. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.09.11.459844>, 2021.