

Identificado nuevo marcador de riesgo asociado a una mayor gravedad de COVID-19

- La linfocitosis de células B monoclonales de recuento bajo (MBL^{lo}) se identifica como un nuevo marcador de riesgo independiente para COVID-19 más grave. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 durante las primeras olas de la pandemia tenían una frecuencia más alta de MBL^{lo} que la población general.
- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) y del Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL), acaban de publicar en la revista científica [Blood](#), los resultados obtenidos en la investigación para identificar qué factores se asocian con los casos más graves de COVID-19 en las primeras oleadas de la pandemia, previas a la vacunación frente a SARS-CoV-2. Mediante esta investigación se han analizado las muestras de sangre de pacientes hospitalizados con COVID-19 y comparado con la población general de la misma región geográfica antes de la pandemia.
- “Según nuestros resultados y datos previos de nuestra línea de investigación, -señalan [Alberto Orfao](#) y [Julia Almeida](#)-, la MBL^{lo} emerge como un nuevo marcador de riesgo independiente para COVID-19 más grave; estos resultados, junto con investigaciones previas de nuestro grupo y de otros investigadores, apuntan que los sujetos con MBL^{lo} tienen una inmunidad deteriorada, y por tanto serían más propensos a sufrir infecciones graves (p. ej., respiratorias) y potencialmente también a desarrollar respuestas inadecuadas a la vacunación”.
- El trabajo ha sido financiado por el CIBER en Cáncer, el Instituto Carlos III y fondos FEDER, la Junta de Castilla y León y desarrollado principalmente por los proyectos IDIAL-NET y ECRIN-M3 Accelerator, financiados por la Cancer Research de Reino Unido, la AIRC Foundation y la Asociación Española Contra el Cáncer (Loterías del Estado).

Se sabe que entre el 4 y el 16% de personas adultas (mayores de 40 años) de la población general tienen MBL^{lo}, y este porcentaje aumenta de forma progresiva con la edad. En la mayoría de los casos, las células B clonales comparten ciertas características (fenotípicas y

citogenéticas) con la leucemia linfática crónica (LLC), pero solo una pequeña fracción, aproximadamente el 1,8%, evolucionan a medio plazo a linfocitosis de células B monoclonales de recuento alto (MBL^{hi}) y éstas a leucemia linfática crónica con necesidad de tratamiento a una tasa de 1-2% al año.

Dada esta relación, el grupo dirigido por Alberto Orfao ha investigado en los últimos años por qué hay personas que evolucionan de linfocitosis de células B monoclonales de recuento de bajo recuento, a alto y a leucemia, mientras que otras nunca evolucionan. El objetivo es poder realizar diagnóstico precoz e incluso prevenir la leucemia. Dentro de esta línea de investigación se ha constatado antes de que surgiera la COVID-19 que las personas con MBL^{lo} tienen un mayor riesgo de padecer infecciones graves, asociado sobre todo a una deficiencia de anticuerpos. En consecuencia, este grupo de investigación sugiere que cuando las personas tengan MBL^{lo}, tienen un mayor riesgo para desarrollar infecciones más graves.

En diciembre de 2019, COVID-19 surgió como una nueva enfermedad en humanos con un curso clínico y resultados muy variables. Los que más preocupan a los clínicos son aquellos casos más graves. En consecuencia, si se logra identificar el perfil de pacientes que tienen un riesgo mayor de complicaciones al contraer la COVID-19, se podrán mejorar los protocolos de asistencia. Desde entonces, multitud de estudios han demostrado una asociación entre un comportamiento clínico más agresivo de la enfermedad con la edad avanzada y la coexistencia de determinadas enfermedades en el paciente en el momento de contagiarse con el SARS-CoV-2. Además, varios estudios han confirmado que en el control de la enfermedad tiene gran relevancia una respuesta inmune adecuada y específica contra el virus. Sin embargo, todas estas características vinculadas con un comportamiento más agresivo del COVID-19 por sí solas no logran pronosticar con precisión el riesgo de una COVID-19 más grave.

Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad) y del Hospital Universitario de Salamanca han identificado qué factores se asocian con los casos más graves de COVID-19 en las primeras oleadas de la pandemia previas a las vacunaciones. Mediante esta investigación se han analizado las muestras de sangre de pacientes con COVID-19 (con enfermedad leve en sujetos no hospitalizados, y con enfermedad de moderada a grave que requirió hospitalización) y comparado con la población general de la misma región geográfica antes de la pandemia. Para ello, han estudiado las muestras de 249 pacientes con COVID-19 (133 hombres y 116 mujeres mayores de edad con

una mediana de edad de 60 años que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Salamanca entre abril de 2020 y abril de 2021). Además, realizaron el control con las muestras de 728 personas sanas (333 hombres y 395 mujeres; con una mediana de edad de 61 años (rango: 25-97 años) de la misma área geográfica antes de la pandemia de SARS-CoV-2. En el análisis se ha pretendido identificar subpoblaciones de células B clonales y leucocitos en sangre mediante el uso de citometría de flujo de alta sensibilidad, así como cuantificar anticuerpos frente a distintas proteínas del virus SARS-CoV-2. El objetivo de este análisis ha sido establecer criterios de diagnóstico y clasificación para COVID-19 y la gravedad de la enfermedad, así como describir las características clínicas y biológicas de los pacientes. En la investigación también se evaluó la contribución independiente de otras variables de la MBL^{lo} al riesgo de hospitalización por COVID-19.

En general, se detectó la presencia de MBL^{lo} en el 29% de los pacientes con COVID-19, frecuencia que duplica a la observada en la población general. Cabe destacar que la prevalencia de MBL^{lo} fue aún mayor en los pacientes ingresados en el hospital (40%), incluidos los pacientes críticos. Como era de esperar, la frecuencia de MBL^{lo} en los pacientes con COVID-19 aumentó progresivamente con la edad, con una prevalencia significativamente mayor de MBL^{lo} entre los pacientes de más de 50 años frente a los controles de la misma edad. En la mayoría de los pacientes con MBL^{lo}, los clones de células B tenían un fenotipo similar a las células tumorales de la LLC (67/73, 92%), mientras que se detectaron células B clonales no similares a la LLC en el 8% restante de los pacientes con MBL^{lo}. Se estudió la persistencia de MBL^{lo} al año desde el inicio de la enfermedad en 40/73 pacientes con MBL^{lo}, y en prácticamente todos ellos se detectaron las células B monoclonales, lo cual confirma que no es un fenómeno transitorio.

Los pacientes con MBL^{lo} y COVID-19 requirieron más frecuentemente de ingreso hospitalario (asociado a periodos más largos de hospitalización), oxigenoterapia y soporte en UCI, es decir, presentaron características de COVID-19 más grave. Tuvieron una frecuencia mayor de disnea, es decir de dificultad respiratoria, menos congestión nasal, náuseas y vómitos (estas tres últimas manifestaciones se asocian con infección más leve), así como una oxigenación más baja y niveles más altos de fibrinógeno y creatinina. A pesar de esto, los dos grupos de pacientes mostraron tasas de mortalidad igualmente bajas directamente relacionadas con COVID-19.

Los resultados sobre la prevalencia de MBL^{lo} en hombres y mujeres en la población general es controvertida. En esta investigación, se observó una prevalencia similar de MBL^{lo} en ambos grupos de sujetos de la población general, en línea con sus observaciones previas. Además, se encontró un claro predominio de MBL^{lo} en hombres entre los pacientes con COVID-19 dentro de la edad de 50-70 años. Varios estudios han revelado una tasa desproporcionadamente alta de casos graves de COVID-19 entre hombres adultos en comparación con las mujeres, especialmente en los ancianos junto con una mayor prevalencia de otras enfermedades, lo que podría contribuir a explicar la asociación con una enfermedad más grave en hombres mayores de 50 años.

La investigación también analizó la distribución de células inmunitarias en la sangre entre los pacientes con MBL^{lo} y sin MBL con COVID-19, y parece indicar una capacidad defectuosa de los sujetos MBL^{lo} para recuperar adecuadamente las células B después de la infección. Este hallazgo concuerda con datos anteriores obtenidos por el equipo de Alberto Orfao, que sugieren una producción deficiente de células B.

Estos hallazgos impulsaron a los investigadores a analizar las respuestas de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 en ambos grupos de pacientes. Se detectaron niveles más altos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en los pacientes con MBL^{lo}, que parece indicar una respuesta inmunitaria retrasada para eliminar el virus en casos más graves de COVID-19.

Posteriormente se realizó un análisis para identificar variables clínicas, de laboratorio y biológicas que se asociaban de forma independiente con un mayor riesgo de hospitalización por COVID-19. Así, se seleccionó la presencia de MBL^{lo} como marcador independiente asociado a un riesgo adverso de hospitalización, junto con la presencia de dificultad respiratoria y fiebre, sexo masculino, y determinadas analíticas del sistema inmunitario (eosinopenia más profunda y mayor neutrofilia, junto con menor número de linfocitos B y linfocitos NK y una mayor frecuencia de positividad de anticuerpos anti-N SARS-CoV-2 IgA en plasma). Estos resultados confirman, en definitiva, la contribución independiente de MBL^{lo} para el desarrollo de COVID-19 grave.