UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Entrevista en profundidad

Científicos costarricenses identifican siete perfiles clínicos de COVID-19 en el país

Laura Rodríguez Rodríguez

Dr. José Arturo Molina Mora, bioinformático del Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET) de la Facultad de Microbiología, habla al respecto

30 JUN 2021 Salud

Ocho científicos, dos de la Universidad de Costa Rica (UCR) y seis del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (Inciensa), publicaron un nuevo estudio científico que revela la identificación de **siete perfiles clínicos de COVID-19 en el país.** La publicación se dio en formato de preprint el 23 de junio de 2021 en la revista MedRxiv.

De acuerdo con el Dr. José Arturo Molina Mora, bioinformático del Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET) de la Facultad de Microbiología, y coordinador del proyecto desde la UCR, estos siete perfiles clínicos identifican los síntomas de COVID-19 de mayor frecuencia en el territorio nacional en función de **las mutaciones, la carga viral y los factores de riesgo específicos de la población costarricense.**

Con la publicación del artículo científico, **este aporte se posiciona como el primero que se realiza en Costa Rica** mediante el uso de algoritmos de inteligencia artificial para el estudio de síntomas de COVID-19.

“Este estudio es la continuación del trabajo que se venía haciendo desde tiempo atrás en cuanto al análisis de los genomas del SARS-CoV-2 en Costa Rica. Ahora, estudiamos los síntomas al momento del diagnóstico de COVID-19 (y antes de la vacunación) para establecer los perfiles clínicos. ¿Por qué? Porque **la diversidad de síntomas, la genética y los factores de riesgo juegan un rol crítico en el desarrollo del padecimiento.** Por ejemplo, antes cuando un paciente llegaba con diarrea al hospital, pensar en COVID-19 era de las últimas opciones. Ahora, en la definición de casos, la diarrea está como indicador de posible COVID-19”, indicó el Dr. Molina.

Las y los científicos estudiaron un total de **18 974 registros de pacientes anónimos** para generar los grupos de estudio basados en su sintomatología. Un total de **51 tipos de síntomas** distintos fueron identificados, de los cuales **solo 18 fueron contemplados** como los de más alta frecuencia.

“Esos 18 síntomas fueron seleccionados porque estuvieron presentes en al menos el **1 % de los casos analizados.** Para ello, implementamos el aprendizaje automático con algoritmos de inteligencia artificial a fin de generar patrones. Al definir los principales conglomerados, los grupos se compararon con datos demográficos como la edad, el sexo y la localización, entre otros. De igual forma, se usó la información clínica como **los síntomas, los factores de riesgo, la carga viral y los genotipos del SARS-CoV-2.** En este caso, hubo especial énfasis en la presencia de la mutación T1117I de la espícula del linaje costarricense”, mencionó el científico.

Con el propósito de ahondar el tema, el Dr. José Arturo Molina abrió un espacio de su agenda y contestó algunas de las principales interrogantes de este **nuevo aporte científico para el país**, la metodología, sus implicaciones y hasta las nuevas variantes del virus registradas en Costa Rica; entre ellas, una de origen centroamericano.

Además, explicó qué podría esperar Costa Rica con esta nueva información disponible y la posible situación a darse **si la variante delta del SARS-CoV-2 llega al país.**

> Los factores de riesgo más presentes en el COVID-19 siguen siendo la hipertensión, la diabetes y el asma.

Un primer paso

-Dr. Molina, antes de ir a los resultados específicos de este estudio, ustedes mencionan que la publicación es la primera a nivel nacional. ¿Qué características específicas hacen que esta investigación sea, precisamente, la primera de su tipo, y por qué es tan relevante para la vigilancia epidemiológica de Costa Rica?

Dr. José Arturo Molina Mora (JAMM): “Este estudio es el primero en mezclar las mutaciones, la genética y los factores de riesgo de la población, con algoritmos de inteligencia artificial para crear los perfiles basados en síntomas. Con esto, la idea era conocer si en el país había algún cambio en cuanto a los síntomas de mayor frecuencia que se reportan.

Recordemos que el virus muta y esto podría causar que los síntomas cambien. A nivel mundial hay estudios que están evaluando esto y nosotros también debemos hacerlo, principalmente, porque tenemos nuestra propia versión del virus con la mutación T1117I, mejor conocida como ‘Linaje Costa Rica’.

Entonces, era necesario conocer si hubo un cambio o no en la sintomatología. Además, también realizamos evaluaciones en relación con los factores de riesgo; es decir, si un

determinado factor (como la hipertensión) exacerbaba algún síntoma determinado de COVID-19.

Ahora bien, esta información es relevante porque puede ayudar al sistema de salud a generar varias medidas, como la definición de casos sospechosos, al contemplar síntomas que antes no eran considerados. ¿Un ejemplo? La diarrea. Antes, llegar con diarrea a consultar no era un posible síntoma de COVID-19, ahora sí.

No perdamos de vista que el SARS-CoV-2 todavía es nuevo. A lo largo de la pandemia ya se ha redefinido varias veces qué se entiende como caso sospechoso de COVID-19 conforme se sabe más del virus. Esta nueva información nos permite ir puliendo las clasificaciones clínicas y mejorar los abordajes en los pacientes".

-¿Y cómo llegaron a consolidar estos siete perfiles clínicos? En la metodología del estudio, ustedes mencionan que seleccionaron a pacientes diagnosticados de COVID-19. ¿Cuáles fueron sus criterios de selección?

JAMM: "Nosotros empezamos con más de 60 000 pacientes. Sin embargo, nos quedamos con aproximadamente 19 000, quienes fueron diagnosticados como positivos. También, depuramos la lista para que no hubiese repeticiones. Al inicio de la pandemia a una única persona se le hacía varias veces la prueba de PCR, por lo tanto, era importante no repetir casos.

Así, con los casi 19 000 pacientes, extrajimos un total de 51 síntomas distintos reportados para nuestro país. No obstante, solamente 18 estaban presentes en más del 1 % en este grupo de estudio.

Estos 18 síntomas son los elementos claves que ya se le proporcionó al sistema de salud. El 24 de junio de este año tuvimos una reunión con el personal de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) para exponer estos resultados y que estos 18 síntomas estén presentes al momento de dar la atención".

-En el artículo científico se indica que en ese proceso de selección ustedes deciden solo contemplar a aquellos diagnosticados antes del proceso de vacunación. Me llama la atención esa decisión, ¿por qué la tomaron?

JAMM: "La decisión de contemplar los casos diagnosticados antes del proceso de vacunación se hizo porque se sabe que la vacuna no evita la infección, sino el desarrollo de una enfermedad más grave.

Lo anterior alteraría los resultados del estudio porque la vacuna podría mermar algunos de los síntomas. En este sentido, lo correcto es evaluar los síntomas antes de la vacunación, y luego hacer otro estudio postvacunación, para saber cómo han cambiado estos perfiles con la vacuna contra el COVID-19. Justamente, ese será nuestro próximo trabajo".

“En este estudio buscamos los patrones de síntomas por COVID-19 en la población, no las excepciones”. Dr. José Arturo Molina Mora.

Laura Rodríguez Rodríguez

-¿Y qué pasa con los otros 32 síntomas identificados y catalogados como “raros”, pero que no fueron contemplados en la generación de los perfiles clínicos finales?

JAMM: “Nosotros buscamos patrones en la población, no las excepciones. Al tener que hacer una descripción poblacional, no nos podemos basar en los casos individuales. Es como sacar un promedio con varios valores a fin de obtener un resultado final global. Aquí es similar, queremos un panorama de la población en general.

En este caso usamos un umbral muy bajo, del 1 %, porque no queríamos perder síntomas que fueran clásicos de la enfermedad. Ahora bien, con los síntomas “raros” pasaron dos cosas.

Primero, varios fueron registrados bajo una descripción muy subjetiva. Segundo, muchos de esos síntomas estaban asociados a enfermedades secundarias.

Por ejemplo, había síntomas ligados a una inmunodeficiencia. Estos se vieron en una persona positiva por COVID-19, sí, pero no pertenecen a COVID-19, sino a la inmunodeficiencia. El algoritmo nos ayudó mucho para encontrar patrones en la población, nuestro objetivo principal”.

-¿Y en qué momento específico es cuando aparece lo que ustedes denominan machine learning, o aprendizaje automático, mediante la inteligencia artificial?

JAMM: “En el procesamiento de datos. Al tener que procesar tantos datos necesitábamos una estrategia capaz de trabajar con ese volumen. Ahí es donde ingresan esas estrategias de inteligencia artificial o machine learning. Después de separar esto por perfiles clínicos, comparamos cómo estaban los factores de riesgo”.

Los hallazgos

-Dr. Molina, con ese contexto tan bien explicado, llegamos a la pregunta clave: ¿qué nos dice cada uno de los siete perfiles clínicos de COVID-19?

JAMM: "Los síntomas más comunes. En un grupo están los asintomáticos, que no tiene ninguno de esos 18 síntomas. Otro grupo (el dos) se caracteriza por la presencia de tos.

El tres incluye tos y fiebre. Por su parte, el cuatro es tos y dolor de cabeza. El grupo cinco se compone principalmente de tos, dolor de cabeza, fiebre y dolor en las articulaciones. El grupo seis tiene los anteriores más la condición de anosmia (pérdida total del olfato) y el siete disgeusia (trastorno del gusto).

Con esa clasificación pasamos de lo que escuchamos de conocidos cuando nos dicen: 'A mí con el COVID-19 solo me dio tos o pérdida del olfato', a una clasificación consolidada en grupos o, mejor dicho, en perfiles clínicos definidos mediante algoritmos de inteligencia artificial que nos confirman que cada persona con COVID-19 experimenta la enfermedad de forma distinta".

-¿Y por qué de "forma distinta"? ¿Fueron capaces de ver si los síntomas cambian de acuerdo con los factores de riesgo?

JAMM: "Esta es la parte curiosa. La respuesta es no. A nivel de este estudio, encontramos que los factores de riesgo están presentes en todos los grupos. Queríamos saber, por ejemplo, si una persona con hipertensión generaba más síntomas de algún tipo específico. Eso no pasó.

Encontramos personas con hipertensión arterial que tienen síntomas de COVID-19 digestivos, otros respiratorios y otros hasta asintomáticos. Algo muy similar pasó con los diabéticos y con personas con obesidad. Vimos un híbrido con la sintomatología".

-¿Eso mismo se observó cuando ustedes relacionaron los siete grupos clínicos con las variantes del virus para ver si alguna de ellas estaba ocasionando síntomas específicos?

JAMM: "Sí. Cuando nosotros tomamos las mutaciones del virus y los relacionamos con los grupos clínicos, vemos que no se distribuyen en un grupo específico. Esto es una buena noticia desde el punto de vista de las mutaciones, porque nos dice que todavía no hay una mutación que incentive síntomas determinados más fuertes en un grupo particular.

Por ende, podemos decir que aún no tenemos una variante que produzca un cuadro de COVID-19 con una mayor tendencia a lo respiratorio o a lo digestivo. Por el momento, las

variantes identificadas generan síntomas muy similares".

-¿Y qué encuentran con respecto a la carga viral que ustedes también relacionan con los perfiles clínicos generados?

JAMM: "Encontramos que entre menos cantidad de virus, menos son síntomas. El grupo de asintomáticos (grupo 1), posee una diferencia estadística que refleja una menor cantidad de virus.

Hallar lo anterior en el país es muy interesante, porque hay estudios internacionales que indican que una persona puede ser asintomática, incluso, con una alta carga viral. En cambio, otras investigaciones internacionales respaldan nuestro hallazgo y especulan que podría deberse a una protección genética que porta la persona.

Lo importante aquí es que, específicamente para la población costarricense, entre menor sea la carga viral, menores son los síntomas que se muestran".

-Hasta aquí se podría resumir que los perfiles clínicos sirven para diferenciar los síntomas en las personas. También, que en cualquiera de los siete grupos, estos síntomas son igualmente probables de presentarse sin importar los factores de riesgo y las variantes del virus. ¿Es correcto?

JAMM: "Correcto. En estos siete perfiles clínicos, los síntomas son igualmente probables de presentarse sin importar los factores de riesgo y las variantes del virus".

-Con esa afirmación, Dr. Molina, me queda una duda. Si los perfiles clínicos diferencian los síntomas en las personas, pero esos síntomas son igualmente probables sin importar los factores de riesgo y las variantes del virus. Entonces, ¿por qué cada persona experimenta el COVID-19 diferente, como lo afirmó antes? ¿Se pudo saber eso con esta investigación?

JAMM: "En este estudio queríamos saber si los síntomas de los grupos cambian con base en los factores de riesgo, las variantes y la carga viral. Y vimos que no. Solo el grupo de asintomáticos tenía una menor carga viral. El porqué cada persona experimenta COVID-19 se vincula con la severidad y este es un tema aparte.

Las personas con factores de riesgo como la obesidad, la hipertensión y la diabetes son más probables a desarrollar un COVID-19 severo, sin importar la variante o los síntomas que muestre. Esto último ya lo habíamos visto a nivel empírico, pero ahora tenemos datos científicos que lo sustentan".

Grandes diferencias

-Dr. Molina, si bien no vemos que los síntomas cambien drásticamente con base en los factores de riesgo, las variantes y la carga viral, ¿de qué manera esos siete grupos clínicos constituyen un referente de vigilancia epidemiológica?

JAMM: "Para ver si en un futuro se generan cambios. Si bien no los encontramos ahora, no quiere decir que no los encontremos más adelante. Estos perfiles pueden cambiar conforme el virus muta, que es el factor que se modifica más rápido de la triada: persona, ambiente y virus.

El factor persona no se puede modificar de un día para otro. Mañana no es que la persona se despierte sin hipertensión, por ejemplo. En cuanto al factor ambiental, podemos modularlo con las medidas. Sin embargo, dentro del ambiente las mutaciones del virus tienen la misma posibilidad de extenderse.

Así, el único elemento puede cambiar más a corto plazo son las variantes del SARS-CoV-2. Si llega la variante delta, esta podría generar cambios en los perfiles. La variante alfa (de Inglaterra) nos mostró que los síntomas no cambiaban, pero sí su duración, por citar un caso.

De esta manera, los perfiles ya hechos son una herramienta fundamental para ver cómo cambian en relación con las nuevas variantes. Posteriormente, también queremos hacer un nuevo estudio que, como le indicaba, nos dirá si los perfiles se modificaron a raíz de la vacunación contra el COVID-19. Nosotros sí esperamos ver un cambio en ese tipo, tal vez con más asintomáticos y con una reducción significativa de los síntomas".

-¿Y estos perfiles clínicos tienen alguna jerarquía?

JAMM: "No hay una jerarquía, es solo una clasificación".

-¿Por qué ustedes afirman en el artículo científico que los hallazgos de los síntomas de cada cluster difieren un poco de lo encontrado internacionalmente?

JAMM: "Porque en cada población las características marcan cómo son los perfiles. Costa Rica tiene un perfil en el cual hay muchísima hipertensión. Eso lo vemos reflejado en su distribución en todos los grupos.

Solo nos queda la duda si es que la mayoría de la población costarricense tiene hipertensión. Hay otras poblaciones en donde está más reducido. Lo mismo con la diabetes.Volvemos a lo que siempre hemos hablado: cada población debe hacer su propio estudio de variantes y de presentación clínica.

También desde el punto de vista de la genética de la persona. La genética costarricense no es igual a la colombiana, y esas diferencias definen cómo progresa la enfermedad".

-Veo que ustedes también hicieron relaciones con base en el sexo, la edad y la localización de las personas. ¿Encontraron algo particular?

JAMM: "Como resultado del estudio, descartamos que la edad sea un factor que defina la sintomatología. En todos los grupos es parecido. En general, en todos esos elementos sociodemográficos, no se identificó un patrón. Además, nos hicieron falta información, algo usual en un estudio retrospectivo con base de datos".

Modificación en la prevalencia de las variantes

- En enero de 2021 entra el linaje "centroamérica" y se debilita en abril.
- En febrero de 2021 entra la variante "alfa". Hoy ocupa el 52 % de los casos analizados.
- En abril de 2021 entra la variante de "gamma", y empieza a predominar con la variante "alfa".

Cambios en las variantes

-Dr. Molina, ya para ir cerrando, usted en entrevistas pasadas nos habló mucho de las variantes del SARS-CoV-2. ¿Ha habido algún cambio? ¿En el país predomina alguna nueva variante?

JAMM: "Los genomas del SARS-CoV-2 están teniendo un cambio que coincide con la etapa de vacunación. Ojo que no estoy diciendo que es por la vacuna, sino que coincide con ese momento.

En el estudio encontramos que la variante llamada "Linaje Costa Rica" estaba en todos los grupos de perfiles clínicos. Dicha variante empezó a predominar a finales del 2020. De manera que casi la totalidad de los casos estaban explicados por este genoma. Pero ahora el panorama es distinto.

La variante tica ya fue desplazada desde inicios del 2021 y, a partir de abril del año en curso, la de variante alfa (de Inglaterra) registra el 52 % de los casos costarricenses con base en la información procesada. Lo mismo pasó con el linaje "centroamérica" que prácticamente ya se desvaneció.

Actualmente, predominan las variantes alfa y la gamma (Brasil). También llegó la sudafricana, pero rápidamente se disipó en nuestro país. Posiblemente, porque no llegó a una población tan densa".

-¿La tasa de mutación se ha modificado? En la entrevista del 30 de octubre del 2020, usted indicó que el virus mutaba lentamente.

JAMM: "La tasa de mutación antes era de una a tres veces por mes. O sea, el virus mutaba un máximo de tres veces por mes. Esto se vio en el 2020. A partir de diciembre de 2020, que coincide con la etapa de vacunación, la tasa de mutación está por encima de cinco.

Es decir, el SARS-CoV-2 muta más de cinco y hasta diez veces por mes. Esto podría ser coincidencia, porque no se puede culpar a la vacuna, habría que investigarlo. Pero en sí, el virus verdaderamente ha ganado una capacidad más alta de mutación.

En cifras internacionales, un mes pasó de tener siete mutaciones a diez. No solo Costa Rica tiene ese aumento en la capacidad de mutación, el mundo también".

-Con la información y el conocimiento que ustedes tienen al día de hoy, ¿qué proyecciones podrían generarse si la variante delta (de la India) llega al país?

JAMM: "No sabemos si cuando llegue la variante delta qué tanto va a afectar a las otras variantes y si las va a desplazar. Por el momento, la de Inglaterra es la predominante. Con los perfiles clínicos, y la llegada de esta variante, podremos ver si hay una transición en los perfiles de síntomas.

En cuanto a pronosticar qué va a pasar, es algo muy difícil. Basado en la experiencia de otros países, cuando llegue delta es probable que esta variante empiece a disipar a las otras según la población a la cual llegue y las medidas que se tomen.

Ya lo vimos con la variante Beta (Sudáfrica), misma que ya no hemos visto tanto en el país pero sí en otros. Igual con la de Sudáfrica, que si bien reporta la menor efectividad contra la vacuna de AstraZeneca (y es una de las vacunas que tenemos aquí) dicha variante se ha desvanecido en Costa Rica. Entonces, todo puede pasar.

En el mundo, la variante delta aún no es mayoría, sigue siendo la alfa. Por el momento, los reportes preliminares no señalan cambio en los síntomas. En todo caso, sí se espera que las vacunas generen alguna afectación al virus, incluso, con una efectividad reducida, para proteger de un COVID-19 severo y hasta de la muerte".

Lea el artículo completo en

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259157v1

Proyecto inscrito en la UCR

C0196: Protocolo bioinformático y de inteligencia artificial para el apoyo de la vigilancia epidemiológica basada en laboratorio del virus SARS-CoV-2 mediante la identificación de patrones genómicos y clínico-demográficos en Costa Rica

Coautores:

Jose Arturo Molina-Mora, coordinador e implementación de análisis. Facultad de Microbiología, UCR.

Sergio Jiménez-Morgan, interpretación clínica, Escuela de Medicina, UCR.

Obtención de datos y vigilancia epidemiológica:

Alejandra González, Inciensa.

Estela Cordero-Laurent, Inciensa.

Hebleen Brenes, Inciensa.

Claudio Soto-Garita, Inciensa.

Jorge Sequeira-Soto, Inciensa.

Francisco Duarte-Martínez, Inciensa.

Asistentes del proyecto:

Meriyeins Sibaja Amador, Estudiante Microbiología, UCR.

Carlos Martínez Calderón, Estudiante Microbiología, UCR.

Jenniffer Jiménez Córdoba
Periodista, Oficina de Divulgación e Información
Área de cobertura: ciencias de la salud
jenniffer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: variantes, sars-cov-2, covid-19, mutaciones, delta, inciensa.