

Lo que se conoce y desconoce de las variantes del SARS-CoV-2 (II)

27/01/2021

Hasta ahora ya hemos tenido noticias de variantes del SARS-CoV-2 que han generado temor en el Reino Unido, Sudáfrica, Brasil y quizás en California, a las que, además, se les han asignado una mezcla de cifras y letras: B.1.1.7, N501Y, E484K y C-3P0.

En la publicación de [STATNEWS](#) se trata el asunto de lo que se conoce y se desconoce de ellas, y en nuestra Sección, por su extensión, desglosamos el contenido en dos partes.

¿Qué significa que un virus sea más transmisible?

Una variante con mayor transmisibilidad puede infectar a más gente y con mayor rapidez, lo que da lugar a un incremento del número de casos de COVID-19 en caso de no existir medidas de mitigación. Incluso si a título individual no hay más probabilidades de enfermar, el resultado global será el que se registrará mayor número de hospitalizaciones y de muertes. Una mayor diseminación del virus también hará necesaria una mayor proporción de población protegida para conseguir la inmunidad comunitaria, o lo que es lo mismo, necesitaremos vacunar a más población. También significa que esas variantes más contagiosas se pueden diseminar por comunidades que ya podrían tener el suficiente número de personas inmunes como para dificultar la circulación del SARS-CoV-2.

La llegada de variantes más transmISIBLES es una mala noticia, ya que significa que aquellas comunidades que ya estaban observando efectos protectores vuelven a ser vulnerables.

¿Qué está ocurriendo en Brasil?

Un estudio reciente ha estimado que tres cuartas partes de los residentes de la ciudad de Manaos ya estaban infectados por SARS-CoV-2 en el mes de octubre y la esperanza era que ese nivel de protección pudiera actuar como un amortiguador frente a la mayor transmisibilidad del virus. Pero el pasado mes comenzaron a aumentar los casos en esa ciudad y en el estado de Amazonas. Al secuenciar el genoma del virus, los investigadores encontraron que muchos de los casos estaban causados por una nueva variante, P.1, y alertaron que la mutación que incluía estaba potencialmente asociada con una mayor transmisibilidad y con una mayor propensión para reinfectar a la población.

Las causas del incremento de las infecciones podrían ser debidas a varios factores. Por una parte, la cepa P.1 pudiera evadir las respuestas inmunes preexistentes dejando a la población más susceptible a la reinfección -de hecho, ya se han comunicado casos de reinfecciones por esa cepa en el estado de Amazonas-. Por otra parte, la cepa es tan transmisible que puede diseminarse incluso en comunidades con una protección del 75%. Una tercera hipótesis sería que algunas personas infectadas meses atrás, vuelven a ser susceptibles a cualquier reinfección independientemente de las variantes (*waning inmunitario*). Una de las preguntas es si la protección residual y la memoria inmune tras el padecimiento será suficiente como para hacer que las reinfecciones sean menos graves.

¿Qué hacen los científicos a este respecto?

Básicamente, estudiar esta situación desde todos los ángulos. Una línea de investigación es examinar las mutaciones aisladamente o en el contexto de otros cambios en el genoma del ARN del virus. En esencia, una mutación por sí misma puede que no tenga un gran impacto, pero puede ayudar al virus a diseminarse mejor o a replicarse más rápidamente si coexiste con otras mutaciones. Otra vía es la de vigilar la aparición de otras variantes potencialmente peligrosas, aunque lleva su

tiempo averiguar cuál va a ser su comportamiento. En California, por ejemplo, los oficiales sanitarios en una rueda de prensa para discutir sobre la variante L452R -que ha pasado del 3.8% de las cepas secuenciadas en la primera quincena de diciembre al 25.2% de las secuenciadas en enero- comentaron que desconocían si era más infecciosa.

¿Qué se puede hacer?

Continuar con las mismas precauciones que se han recomendado en los últimos meses y quizás invertir en mejores mascarillas y vacunarse cuando se pueda. De hecho, las autoridades sanitarias de los Estados Unidos han subrayado que los actuales brotes no son solo consecuencia de la aparición de nuevas variantes sino también de una laxitud en las políticas de contención del virus y en la falta de precaución. Es muy fácil culpar solamente a la variante. La aparición de las variantes ha dado un nuevo argumentario a los expertos en relación a sus peticiones sobre lo que la población y los individuos deben hacer para reducir la transmisión. Si la reducimos, podremos comprar tiempo para que se vacuna un mayor número de personas antes de que la variante se haga dominante -lo que podría tener lugar en los Estados Unidos para el próximo mes de marzo-.

A medida que más se expanda el virus, más probabilidades de que aparezcan variantes. La evolución no solamente se debe al ambiente que encuentra el virus sino también al número de veces que nos la jugamos.

PD. En relación a las nuevas variantes, el *New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group* del Reino Unido ha comunicado que existe la posibilidad de que la variante inglesa B.1.1.7 se asocie a una mayor [letalidad](#).

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

La vacuna ARNm-1273 de Moderna válida frente a las nuevas variantes

27/01/2021

En un artículo [*preprint*](#), no revisado por pares, la vacuna frente al SARS-CoV-2 de la farmacéutica Moderna, mRNA-1273, ha sido evaluada por científicos de la compañía en lo relativo a la capacidad neutralizante del suero de humanos y de primates que recibieron la vacuna frente a virus de la estomatitis vesicular y de lentivirus que expresaban distintas variantes de la glicoproteína de superficie S (*spike*). Comprobaron cómo no existía un impacto significativo en la neutralización frente a la variante inglesa B.1.1.7 aunque sí estuvo reducida frente a la variante sudafricana B.1.351.

La farmacéutica está estudiando, según [STATNEWS](#), añadir una dosis *booster*, que podría ir específicamente dirigida frente a esta última variante, al esquema actual de dos dosis para incrementar el título de esos anticuerpos y poder mejorar su capacidad de neutralización. Algunas de las mutaciones de la cepa B.1.351 también están presentes en la variante aislada en Brasil, P.1.

A pesar de ese hallazgo, los científicos confían en que en caso de existir, la disminución de la efectividad sea solo modesta. Por ahora, tienen que cuantificar la reducción en la efectividad antes de actualizar su composición y cómo afectaría ese paso a los aspectos regulatorios. Aconsejan mantener las campañas masivas de vacunación, ya que en el peor

de los casos, el disponer de cierto grado de memoria inmune al virus es mejor que permanecer completamente vulnerable, de manera que en caso de infección se reducirían las posibilidades de padecer un cuadro clínico de gravedad.

Malos resultados de las vacunas de Merck frente al SARS-CoV-2

27/01/2021

Según [STATNEWS](#), la farmacéutica Merck ha comunicado que interrumpirá el desarrollo de las dos actuales formulaciones de sus vacunas frente al SARS-CoV-2 (V590 y V591) debido a una inadecuada respuesta inmune tras su administración intramuscular, aunque continuará trabajando con al menos una de ellas, que es la que desarrolla con el *International AIDS Vaccine Initiative* al objeto de comprobar si mejora la respuesta con una vía de administración distinta y que utiliza como vector de la glicoproteína S al virus de la estomatitis vesicular. Merck se centrará en dos tratamientos, un antivírico y un modulador de la respuesta inmune.

[La decisión](#) se adoptó a la vista de los resultados de la fase I de los ensayos clínicos de vacunas atenuadas en los que se constató que generaban una respuesta de anticuerpos neutralizantes inferior a la observada en el suero de los convalecientes y bastante inferior a la inducida por las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna. Uno de los motivos aducidos para la baja respuesta fue la vía intramuscular de administración, ya que quizás hubiera sido preferible la vía oral o intranasal.

Lo que se conoce y desconoce de las variantes del SARS-CoV-2 (I)

27/01/2021

Hasta ahora ya hemos tenido noticias de variantes del SARS-CoV-2 que han generado temor en el Reino Unido, Sudáfrica, Brasil y quizás en California, a las que, además, se les han asignado una mezcla de cifras y letras: B.1.1.7, N501Y, E484K y C-3P0.

En la publicación [STATNEWS](#) se trata el asunto de lo que se conoce y se desconoce de ellas y en nuestra Sección, por su extensión, desglosamos el contenido en dos partes.

¿Por qué aparecen ahora?

Los virus se encuentran en constante mutación aunque la mayoría de las mismas no cambien al virus sustancialmente; en algunos casos incluso, pueden llegar a ser perjudiciales y hacerlos desaparecer. Pero en general, una mutación o una combinación de las mismas dará lugar a un nuevo virus con una ventaja evolutiva que hace que infecte mejor o que se disemine mejor. Ello puede condicionar que una nueva variante aventaje a las anteriores y llegue a convertirse en la dominante. Así, en los primeros días de la pandemia apareció una mutación llamada D614G que aparentemente mejoró su infecciosidad y que se constituyó en la prevalente a escala mundial.

Más allá del hecho de que el virus está cambiando constantemente hay otras razones que podrían explicar el por qué han comenzado a surgir esas variantes. Al inicio de la pandemia todos éramos vulnerables al virus, pero a medida que

en algunas áreas geográficas se han infectado o se van vacunando más y más personas, aumenta la presión sobre el virus y con ello, puede que el virus no encuentre nuevos huéspedes a los que infectar. La manera que tiene para solucionar este contratiempo es adquirir mutaciones que le ayuden a diseminarse. Lo mejor para ello es localizar un hospedador en el que pueda replicarse sin problema durante semanas o meses para ir acumulando mutaciones que le permitan seguir infectando a mayor número de personas. Este hecho es el que parece estar detrás de la aparición de la variante B.1.1.7 en el Reino Unido.

Si el virus está constantemente cambiando, ¿por qué generan alarma estas variantes?

Centrémonos en las variantes que han emergido en el Reino Unido, Sudáfrica y Brasil. Parece evidente que gozan de una mayor transmisibilidad, aunque variable según los estudios, y que comparten algunas de las mismas mutaciones a pesar de que aparecieron sin existir relación entre las variantes. Según los expertos, esto último es una pista que apunta a que las mutaciones pueden conferir una ventaja evolutiva.

Cuando los científicos evalúan el impacto de una nueva variante consideran al menos tres factores: gravedad de la enfermedad, transmisibilidad y protección frente a las reinfecciones. Hasta ahora ninguna de esas variantes muestra un aumento de la gravedad del padecimiento. Respecto a que si los que tienen inmunidad al SARS-CoV-2 aún se encuentran protegidos -y si las vacunas protegen- se trata de un asunto un poco más complicado. Aunque se están haciendo pruebas, muchos expertos se muestran optimistas en relación a las vacunas. Estas generan una respuesta inmune multidimensional dirigida a diferentes partes del virus, por lo que los cambios de solo una mutación no harán al virus, probablemente, "invisible" a los anticuerpos inducidos por la vacuna. Pero incluso en el caso de que una mutación reduzca ligeramente la efectividad de las vacunas, estas han mostrado generar una

respuesta de tal robustez que seguirán funcionando incluso si su potencia se ve rebajada.

En última instancia, y a pesar de que no parece que nos encontremos en este punto, se podría pensar que los virus acumularán la combinación correcta de mutaciones como para justificar una “actualización” de las vacunas.

Respecto a las reinfecciones existe la preocupación de que los que padecieron COVID-19 sean vulnerables a la reinfección por las nuevas variantes. En experimentos de laboratorio, una de las mutaciones de las variantes de Sudáfrica y Brasil ha ayudado al virus a evadirse de los anticuerpos generados en la primera infección. Días atrás, científicos sudafricanos reportaron que los anticuerpos de algunos infectados en la primera ola no reconocían a las nuevas variantes que circulan por ese país y, además, están observando un número creciente de reinfecciones en áreas muy castigadas por el virus en esa primera ola.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

La variante inglesa B.1.1.7 del SARS-CoV-2 parece ser más letal que su predecesora

27/01/2021

El *New and Emergency Respiratory Advisory Group del Reino Unido* ha emitido un [informe](#) con fecha 21 de enero en el que

comunica que la variante del SARS-CoV-2, B.1.1.7, no solamente se ha convertido en la variante predominante en gran parte del país, sino que la evaluación inicial del estudio de casos y controles que apuntaba a que no existían diferencias en el riesgo de hospitalización o de muerte asociada a la nueva variante frente a la que circulaba con anterioridad, se ha visto modificada por los resultados de nuevos análisis del *Imperial College* de Londres y de la Universidad de Exeter, ajustados a varias variables, que indican unas mayores tasas de mortalidad.

Este grupo, reconociendo las limitaciones de esos estudios, concluye que hay una posibilidad real de que la infección por la variante B.1.1.7 se asocie con un incremento en el riesgo de muerte, respecto a los virus previamente circulantes. A pesar de ello, puntuiza que sigue siendo bajo el riesgo absoluto de muerte.

Inmunogenicidad, duración de la protección, efectividad y seguridad de la vacuna frente a la rubeola

27/01/2021

Una revisión sistemática con meta-análisis llevada a cabo con datos publicados entre 2010 y 2019, y publicada en la revista *Vaccine*, ha analizado la inmunogenicidad, la duración de la protección, la efectividad y la seguridad de las vacunas frente a la rubeola.

Tras analizar varios estudios del tipo de ensayos clínicos

controlados y estudios observacionales, concluyen que la seroconversión en niños tras la recepción de una dosis es del 99%, independientemente de que se hubiera coadministrado con otras vacunas, aunque fue ligeramente inferior si se administraba por debajo de los nueve meses. En cuanto a la duración de la protección llegó hasta los veinte años tras una dosis y a un 97% la efectividad con la cepa RA 27/3. Un dato importante lo constituyó el hallazgo de que en 3.000 embarazadas que inadvertidamente recibieron la vacuna, no se reportaron efectos adversos graves ni casos de síndrome de rubeola congénita.

Incidencia de la gripe durante el embarazo y su asociación con eventos perinatales y en la gestación en tres países de ingresos medios: un estudio de cohorte longitudinal prospectivo y multicéntrico

27/01/2021

Dawood F, Kittikraisak W, Patel A et al. *Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: a multisite prospective longitudinal cohort study*. Lancet Infectious Diseases 2020 published Online October 29

Estudio prospectivo de cohortes llevado a cabo en la India, Perú y Tailandia en el que antes de comenzar las temporadas gripeles de 2017 y 2018 reclutaron a mujeres de 18 o más años con fechas previstas de parto ocho o más semanas después de iniciada la circulación del virus.

Contactaron con las embarazadas dos veces por semana para comprobar síntomas respiratorios, en cuyo caso les hacían PCR de gripe en muestras nasales. Evaluaron la asociación de la gripe antenatal con los partos prematuros y pequeños para edad gestacional.

Enrolaron a 11.277 mujeres con edad media de 26 años y 19 semanas de edad gestacional, de las que el 13% fueron vacunadas de gripe. 310 padecieron gripe con incidencias ponderadas por la población de madres en edad fértil en cada país de 88.7/10.000 embarazadas/mes en 2017 y de 69.6/10.000 durante la temporada de 2018. Comprobaron que la gripe antenatal no se asociaba con partos prematuros (Hazard ratio ajustado de 1.4) o con tener un bebé de bajo peso para su edad gestacional (Hazard ratio ajustado de 1.0), pero sí se asoció con pérdida fetal de más de 13 semanas de gestación (aHR de 10.7) y con una reducción de peso medio al nacer en los términos (-55.3 gramos).

Los autores concluyen que las mujeres tenían un riesgo de padecer gripe del 0.7%-0.9% por mes de embarazo durante la temporada, asociándose a un aumento del riesgo de algunos efectos adversos, lo que apoya el valor añadido de la vacunación antigripal de la embarazada.

- Incidencia de la gripe durante el embarazo y su asociación con eventos perinatales y en la gestación en tres países de ingresos medios: un estudio de cohorte longitudinal prospectivo y multicéntrico

Brotes de gripe, varicela y paperas en los centros de detención de migrantes de los EE.UU

27/01/2021

Lo N, Niathy S, Champan Ll et al. Influenza, varicella and mumps outbreaks in US migrant detention centers. JAMA Network 2020 Published online October 29

Descripción de brotes de enfermedades inmunoprevenibles – gripe, varicela y sarampión- en 22 centros de detención de inmigrantes en los Estados Unidos de América entre enero de 2017 y marzo 2020.

Los brotes los definieron como tres o más casos relacionados en tiempo y lugar en un periodo de un mes. En 17 centros se registraron 1280 casos de gripe, 1052 de varicela y 301 de parotiditis. Identificaron 41 brotes en 13 centros con una duración de 2 meses y un tamaño medio de 24 casos. De gripe identificaron 41 brotes en 13 centros con una duración media de 2 meses y de un promedio de casos de 24. De varicela se identificaron 26 brotes en 9 centros con una duración de 3.4 meses y 46 casos de promedio, y 12 de parotiditis en 8 centros con 2.4 meses y 18 casos de promedio. La edad media de los casos fue de 21.6, 18.2 y 28.7 para gripe, varicela y parotiditis, respectivamente. El 62.9% de las infecciones aparecieron en adultos.

Los autores concluyen que estos centros son áreas de alto riesgo por el hacinamiento, insalubridad, falta de acceso a medidas preventivas y bajas coberturas basales de vacunación.

Proponen extender las vacunaciones rutinarias de los niños para incluir también a los adultos, además de facilitarles el acceso a los sistemas de cuidados sanitarios.

- [Brotes de gripe, varicela y paperas en los centros de detención de migrantes de los EE.UU](#)
-

Anticuerpos maternos frente a la gripe en sangre de cordón umbilical y protección frente a la gripe confirmada por laboratorio en bebés

27/01/2021

Cowling B, Perera R, Fang V et al. Maternal antibodies against influenza in cord blood and protection against laboratory-confirmed influenza in infants. Clinical Infectious Diseases 2020;71:1741-1748

Al ser escasos los estudios que intentan correlacionar los anticuerpos maternos en el cordón umbilical con la protección frente a la gripe A o B del lactante, los autores llevan a cabo un estudio prospectivo, observacional, para evaluar los efectos de los anticuerpos transplacentariamente transferidos frente a la gripe confirmada en una cohorte de niños de Hong Kong nacidos en un periodo de 24 meses.

Los lactantes se siguieron durante los primeros seis meses de su vida y se tomaron muestras nasales para diagnóstico de gripe A o B por PCR cuando tuvieran un episodio sospechoso.

Las muestras de cordón se testaron por inhibición de la hemaglutinación (IH) frente a los virus gripales que circularon durante el periodo de seguimiento. Solo el 4% de las madres había sido vacunada frente a la gripe.

Siguieron a 1162 lactantes de los que 1092 (94%) completaron el seguimiento. La proporción de sueros con títulos de IH $\geq 1:40$ frente a H1N1, H3N2, B/Victoria y B/Yamagata fueron 31%, 24%, 31% y 54% y estos títulos de IH $\geq 1:40$ se correlacionaron con protección frente a la infección solo para el linaje B/Yamagata, de manera que no hubo casos de infección gripe B en lactantes de menos de sesenta días de edad. Los análisis de riesgos proporcionales mostraron que título de HI de 40 se asociaban con una reducción del riesgo de padecer gripe por B/Yamagata del 83% al comparar con títulos inferiores a 10.

- [Anticuerpos maternos frente a la gripe en sangre de cordón umbilical y protección frente a la gripe confirmada por laboratorio en bebés](#)
-

Utilidad del Tétanos Quick Stick en la captación vacunal de migrantes adultos sin documentos acreditativos de vacunación

27/01/2021

Adeikalam S, de Champs Leger H, Vignier L et al. Utility of Tétanos Quick Stick in the vaccine catch-up of adult migrants without proof of prior vaccination. Vaccine 2020; 38:7517-7525

Los autores, de un hospital de París, evalúan la utilidad de un test que detecta anticuerpos frente al tétanos para aplicar en aquellos migrantes de 18 o más años sin ninguna documentación de haber recibido vacuna antitetánica, recién llegados al país y que consultan en un centro de atención primaria para poder, de esa manera, hacer un *triage* para recibir o no la vacuna antitetánica.

El test fue positivo en el 32% de 310 migrantes. En un análisis univariante, los factores asociados a una positividad de la prueba fueron el sexo femenino y vivir en un espacio urbano en el país de origen. En el multivariante, estos últimos factores no se asociaron con positividad. La anamnesis no se correlacionó con el estado inmunitario ya que solo el 26% de aquellos que reportaron haber sido vacunados en la infancia, juventud o en la edad adulta tenían una prueba positiva.

La utilización de este test, en las ocasiones descritas, permite importantes ahorros económicos (más de 6.000 dólares americanos) en relación a una estrategia de catch-up inmediato de los 310 individuos. Por otra parte, los autores concluyen que la prueba se acepta bien, es sencilla de realizar, rápida y ahorra costes.

- Utilidad del *Tétanos Quick Sticken* la captación vacunal de migrantes adultos sin documentos acreditativos de vacunación