

LA AMENAZA DE LAS VARIANTES

Dr. Juan Jesús Gestal Otero

Académico de Número Real Academia de Farmacia de Galicia

La aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 es un hecho esperado y no en sí mismo un motivo de preocupación pues los virus cambian constantemente a través de las mutaciones, un subproducto natural de su replicación. Los virus ARN suelen tener tasas de mutación más altas que los virus ADN, sin embargo, los coronavirus producen menos mutaciones que la mayoría de los virus ARN porque codifican una enzima que corrige algunos de los errores cometidos durante la replicación.

El destino de una mutación viene determinado en la mayoría de los casos por la selección natural. Aquellas que confieren al virus una ventaja competitiva con respecto a su multiplicación, transmisión o escape de la inmunidad, aumentarán en frecuencia, en tanto aquellas que reduzcan la aptitud viral desaparecerán.

Entre todas las propiedades, la capacidad de evadir la inmunidad inducida por la vacuna, probablemente sea la más preocupante porque una vez que se vacune una elevada proporción de la población, habrá presión inmune que podría favorecer y acelerar la aparición de variantes al seleccionar a aquellas con capacidad de escapar de la inmunidad. No hay evidencia de que esto esté ocurriendo, y se cree que es poco probable que ocurra debido a la naturaleza del virus.

El primer cambio importante en las propiedades del SARS-CoV-2 tuvo lugar a principios de la pandemia, en marzo-abril de 2020, cuando la cepa original fue reemplazada en todo el mundo por una nueva variante llamada D614G.¹ Se ha demostrado que la mutación relevante en esta variante, que se encuentra en la proteína S, aumenta la eficiencia de replicación y la transmisibilidad del virus.²

Aquellas variantes con mayor transmisibilidad, debido a un aumento en su capacidad de unión al receptor, que van a suponer un incremento de casos y por tanto de la presión asistencial; o que conlleven un aumento de la gravedad y/o letalidad, o de la capacidad de evadir la respuesta inmune, son motivo de preocupación pues podrían representar un riesgo para salud humana y se las denomina con las siglas inglesas VOC (Variants of Concern). Recientemente han aparecido tres VOC: la británica (B.1.1.7), la sudafricana (B.1.351 o 501.V2) y la brasileña (P1). En España actualmente la cepa circulante predominante es la variante británica siendo de momento la presencia de las otras variantes testimonial.

¹ Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al; Sheffield COVID-19 Genomics Group. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020;182(4):812-827. doi:[10.1016/j.cell.2020.06.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043)

² Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science*. 2020;370(6523):1464-1468. doi:[10.1126/science.abe8499](https://doi.org/10.1126/science.abe8499)

Variantes británicas

VOC 202012/01. Su existencia fue comunicada por el RU el 14 de diciembre de 2020 como responsable del aumento de la incidencia de la enfermedad en el este y sureste de Inglaterra y en el área metropolitana de Londres, en donde ya circulaba desde el 20 de septiembre. Se asoció con una mayor transmisibilidad que se estima de un 30% a un 70% superior a las cepas que circulaban previamente, lo que concuerda con la mayor tasa de ataque secundario encontrada por el Servicio de Salud Público Inglés, un 12,9% para la nueva variante, confirmada o probable frente a un 9,7% para otras variantes.³ Según los datos del último informe del Servicio de Salud Pública británico, desde su primera detección en muestras de septiembre esta variante se ha hecho progresivamente más presente hasta estimarse que está presente en el 89,5% de las muestras entre el 18 y el 24 de enero de 2021.⁴

Pertenece al linaje B.1.1.7. Presenta 23 mutaciones, 8 de ellas en el gen de la proteína de la espícula, entre ellas la $\Delta 69/70$, que se ha relacionado con escapes inmunitarios en pacientes inmunodeprimidos y con el aumento in vitro de la infectividad viral; la mutación P681H, y la mutación N501Y (apodada Nelly), en la proteína de la espícula, consistente en reemplazar el aminoácido asparagina (N) por tirosina (Y), lo que le da una mayor afinidad por ACE2 humano incrementando su transmisibilidad. Sin embargo, con respecto a la protección por la vacuna, la ubicación del cambio de N501Y hace que sea poco probable que afecte a la mayoría de los sitios de unión de los anticuerpos neutralizantes en el dominio de unión al receptor (RBD).⁵ En cuanto a la eficacia de las vacunas disponibles, los estudios realizados hasta la fecha indican que es muy poco probable que la variante pueda escapar a la protección conferida por las vacunas actualmente en uso.⁶⁻⁷ Datos publicados recientemente muestran que los sueros de los receptores de las vacunas de ARNm de Pfizer-BioNTech y Moderna son igualmente efectivos para neutralizar los virus que contienen o carecen del cambio N501Y.⁸⁻⁹

Aunque inicialmente esta variante no se asoció con cambios en la gravedad de la enfermedad,¹⁰ estudios más recientes indican que podría estar asociada a un incremento en la letalidad en

³ Public health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant Variant of Concern 202012/01 Technical briefing 5 [Internet]. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/957504/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_5_England.pdf

⁴ Public health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant Variant of Concern 202012/01 Technical briefing 5 [Internet]. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/957504/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_5_England.pdf

⁵ Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints of folding and ACE2 binding. *Cell*. 2020;182(5):1295-1310. doi:10.1016/j.cell.2020.08.012

⁶ Muik A, Wallisch AK, Sanger B, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv* 2021.01.18.426984; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.426984>

⁷ Moderna COVID-19 Vaccine Retains Neutralizing Activity Against Emerging Variants First Identified in the U.K. and the Republic of South Africa January 25, 2021 at 8:28 AM EST <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-covid-19-vaccine-retains-neutralizing-activity-against>

⁸ Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. Preprint posted online January 7, 2021. doi:10.1101/2021.01.07.425740

⁹ Wu K, Werner AP, Moliva JJ, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv*. Preprint posted online January 25, 2021. doi:10.1101/2021.01.25.427948

¹⁰ Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 2 [Internet]. 2020 dec. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948121/Technical_Briefing_VOC202012-2-Briefing_2_FINAL.pdf

todos los grupos etarios,¹¹ si bien son necesarios más estudios para poder confirmarlo.

VOC 202102/02. Es otra variante inglesa, identificada más recientemente que suma a las características de la VOC 202012/01 la mutación E484K (apodada Erik) que puede producir una disminución en la neutralización por anticuerpos monoclonales y suero de convalecientes como se ha observado en otras variantes con la E484K.

Las pruebas diagnósticas que detectan el gen S no son capaces de detectar estas variantes, sirviendo la ausencia de amplificación del gen S en muestras positivas para otras dianas como cribado inicial para su detección.¹²

La variante sudafricana

N501Y.V2, El 18 de diciembre de 2020, Sudáfrica anunció la detección de una nueva variante perteneciente al linaje B.1.351 denominada N501Y.V2, caracterizada por ocho mutaciones en la proteína de la espícula, incluidas tres en residuos importantes en el dominio de unión al receptor (K417N, E484K y N501Y) que tienen importancia funcional incrementando la transmisibilidad y el escape inmune.

Esta variante sudafricana desplazó al resto de las cepas circulantes en Sudáfrica desde el mes de noviembre, representando al menos el 80% de los casos nuevos identificados durante la segunda ola de la pandemia del país, pero no hay evidencias de mayor virulencia. Algunos estudios mostraron una disminución de la capacidad de neutralización de los sueros de convalecientes, y la ineficacia de los anticuerpos monoclonales.¹³⁻¹⁴ Con relación a las vacunas, en estudios de neutralización in vitro con sueros de personas que habían recibido la vacuna de Moderna, se observó una reducción de seis veces en los títulos neutralizantes frente a esta variante en relación con las cepas anteriores,¹⁵ pero como las vacunas de ARNm, inducen una respuesta muy fuerte de anticuerpos neutralizantes, podría haber suficiente capacidad de reserva para hacer frente a las reducciones en la sensibilidad de la variante a los anticuerpos neutralizantes y se espera que a pesar de dicha reducción, los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la B.1.351 permanezcan por encima de los niveles que se espera sean protectores.¹⁶ Además, las vacunas de ARNm, inducen también una sólida inmunidad celular con producción linfocitos CD4+ y linfocitos CD8+ citotóxicos, que podría estar involucrada en la protección contra la exposición. En resumen, esta variante puede ser menos sensible a los

¹¹ New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). NERVTAG note on B.1.1.7 severity [Internet].

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/955239/NERVTAG_paper_on_variant_of_concern_VOC_B.1.1.7.pdf

¹² Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant Variant of Concern 202012/01 Technical briefing 5 [Internet]. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/957504/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_5_England.pdf

¹³ Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *BioRxiv*. Preprint posted online January 19, 2021. doi:[10.1101/2021.01.15.426911](https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911)

¹⁴ Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *BioRxiv*. Preprint posted online January 19, 2021. doi:[10.1101/2021.01.18.427166](https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166)

¹⁵ Wu K, Werner AP, Moliva JJ, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv*. Preprint posted online January 25, 2021. doi:[10.1101/2021.01.25.427948](https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948)

¹⁶ Moderna COVID-19 Vaccine Retains Neutralizing Activity Against Emerging Variants First Identified in the U.K. and the Republic of South Africa January 25, 2021 at 8:28 AM EST <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-covid-19-vaccine-retains-neutralizing-activity-against>

anticuerpos neutralizantes, pero no en una medida que cause un fracaso generalizado de la vacuna de ARNm.

Otras vacunas como las inactivadas desarrolladas en China e India, que parecen inducir niveles más bajos de anticuerpos neutralizantes, podrían ser menos efectivas. No sabemos las vacunas de subunidades proteicas purificadas con adyuvante (Novavax y Sanofi/GSK). La de Oxford-AstraZeneca, en un ensayo fase 1-2 controlado con placebo, realizado en 2.000 jóvenes voluntarios sanos por la Universidad Witwatersrand de Sudáfrica en colaboración con la Universidad de Oxford, para evaluar su seguridad, inmunogenicidad y eficacia frente a la nueva variante mostró una eficacia, frente a la enfermedad leve o moderada, del 21,9%, lo que llevó al gobierno de Sudáfrica a suspender temporalmente el pasado 7 de febrero el uso de dicha vacuna.¹⁷

Actualmente se está trabajando mucho en todo el mundo para comprender mejor cómo las diferentes vacunas se ven afectadas por la mutación N501Y.V2. Algunas empresas productoras de vacunas han iniciado el desarrollo de nuevas formulaciones de la vacuna que incluya las mutaciones presentes en esta variante, y frente a varias variantes.

Variante brasileña

P.1 Esta nueva variante se detectó a principios de enero en Japón por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas en cuatro viajeros procedentes de la Amazonía brasileña durante un cribado rutinario en el aeropuerto Haneda en las afueras de Tokio, y el 12 de enero en Manaus asociada con una rápida propagación de la enfermedad en esa área al menos desde mitad de diciembre del 2020.¹⁸

Esta variante *P.1* es descendiente del linaje B.1.1.28.¹⁹ Presenta 17 mutaciones, de ellas 3 en el dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula entre ellas la N501Y (como en las variantes británica y sudafricana) y la E484K (como en la sudafricana), que podrían estar asociadas a un escape inmune a la neutralización por anticuerpos tanto los producidos por la infección natural como por la vacuna.²⁰ Su frecuencia pasó del 13% en el linaje B.1.1.28 al 100% en el linaje *P.1*. La mutación N501Y se asocia con una mayor especificidad de unión al receptor ACE-2 y a un crecimiento más rápido. Esta variante es más contagiosa (1,4 a 2,2 veces más transmisible, con carga viral hasta diez veces superior); provoca una enfermedad más grave, y parece capaz de evadir el sistema inmune y volver a contagiar a individuos que hayan pasado la enfermedad.

¹⁷ Africa CDC. Statement on the Efficacy of the AstraZeneca COVID-19 Vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) against the SARS-CoV-2 Variants <https://africacdc.org/news-item/statement-on-the-efficacy-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-chadox1-ncov-19-against-the-sars-cov-2-variants/>

¹⁸ Faria NR, Claro IM, Candido D, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. Jan 12 2021. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586?s=08>

¹⁹ Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 5, 1403–1407 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>

²⁰ Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. bioRxiv preprint Jan/04/2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>

Manaos, capital del Estado de Amazonas, con una población de 2 millones de habitantes, sufrió en primavera una grave afectación por la pandemia, con una tasa de ataque del 76%,²¹ por lo que tenían que haber alcanzado la inmunidad de grupo. Sin embargo, a partir de mediados de diciembre se produjo un rápido aumento en el número de casos y hospitalizaciones debidos a la nueva variante P.1 que se identificó en el 42% de las muestras PCR+ recogidas entre el 15 y el 23 de diciembre, pero estaba ausente en 26 muestras recolectadas entre marzo y noviembre. En este contexto, el aumento abrupto de ingresos hospitalarios por COVID-19 en Manaos durante enero (3.431 del 1 al 19 de enero, frente a 552 del 1 al 19 de diciembre) es inesperado y preocupante por si se trata de una reinfección colectiva. Esta variante circula ahora por todo Brasil.²²

Otras variantes

Se han identificado otras variantes cuya importancia todavía cuando estoy escribiendo estas líneas no está clara:

Variante de Nigeria (B.1.525) tiene las mutaciones E484K, F888L, $\Delta 69/70$, Q677H compatibles con reducción de la capacidad de neutralización, pero actualmente no hay evidencias que indiquen que esta variante contribuya a una mayor transmisión o gravedad de la enfermedad.

*Variante de Rio de Janeiro (P.2).*²³ Del linaje B.1.128. Su mutación más relevante es la *E484K* compatible con la reducción de la capacidad de neutralización. Emergió el pasado agosto en Rio de Janeiro.

Variante de California. Detectada en diciembre, está causando un brote desde principios de febrero en la ciudad de Los Ángeles. Es un posible híbrido, el primero detectado en la pandemia, resultado de la recombinación de la variante B.1.1.7 del RU, y la B.1.429 de California, que aportan respectivamente las mutaciones $\Delta 69/70$ y L452Y, que posiblemente actúa de manera similar a la N501Y,²⁴ que la hacen más transmisible y con cierto escape inmune, aunque menos que la cepa sudafricana. Queda por determinar su sensibilidad a las vacunas.

Variante de Nueva York (B.1.526). Presenta las mutaciones E484K, A701V y D253G, compatibles con reducción de la capacidad de neutralización. Apareció en noviembre en el barrio Washington Heights de la Gran Manzana expandiéndose a otras zonas de la ciudad. A mediados de febrero representaba el 25 % de las infecciones, pese a que éstas han comenzado a bajar en las últimas semanas en casi toda la ciudad.

Variante mexicana (B.1.1.222 + T478K). Con dos mutaciones que podrían hacer el virus más transmisible y con posible evasión inmune. Apareció en octubre haciéndose cada vez más

²¹ Buss LF, Prete Jr CA, Abraham CMM, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science* 2021;371(6526):288-292. 15/Jan/2021 DOI: 10.1126/science.abe9728

²² Naveca F, da Costa C, Nascimento V, et al. SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, Brazil <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596>

²³ Resende PC, Bezerra JF, Teixeira de Vasconcelos RH. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil. <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584>

²⁴ Zhang W, Davis BD, Chen SS, et al. Emergence of a novel SARS-CoV-2 strain in Southern California, USA. *medRxiv*. Preprint posted online January 20, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.21249786>

predominante siendo actualmente responsable del 80% de los casos en Ciudad de México, en donde están disminuyendo los casos, especialmente los graves.

Variante de Portugal (C.16). Detectada a finales de febrero en Portugal Presenta la mutación L425R compatible con reducción de la capacidad de neutralización.

Nueva variante del Reino Unido (A.23.1). Detectada a finales de febrero en el RU. Presenta las mutaciones F157L, V367F, Q613H, P681R compatibles con aumento de la transmisión.

¿Que va a ocurrir con las variantes?

En este momento de la pandemia (finales de marzo), cuando está bajando la curva de la tercera ola paradójicamente se está produciendo un incremento de las variantes, en nuestro país de la británica,²⁵ y la aparición de otras. No sabemos si la relajación de las restricciones que se están poniendo en marcha pueden favorecer el estallido de alguna de estas variantes. Como respuesta a la actual situación, el ECDC recomienda reforzar las medidas de prevención no farmacológicas; acelerar la vacunación, especialmente de los grupos más vulnerables; incrementar la capacidad de detección y vigilancia virológica; controlar la movilidad internacional; investigación colaborativa para rellenar las brechas de conocimiento, y el abordaje del fenómeno social de la “fatiga pandémica”.²⁶

Frente a las nuevas variantes, se recomienda para protegernos: Aislar y caracterizar rápidamente los virus de vacunados que ingresen en el hospital con COVID-19; crear y mantener un sistema activo de vigilancia y secuenciación para identificar rápidamente las variantes, siendo la cooperación internacional fundamental; crear un depósito central de muestras de suero de vacunados que permita a los investigadores probar sus capacidades de neutralización frente a nuevas variantes; reducir la propagación mundial de nuevas variantes, particularmente la N501Y.V2,²⁷ y adaptar las vacunas a los cambios de las nuevas variantes.

²⁵ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de la variante B.1.1.7 de SARS-CoV-2 y otras variantes de interés. 05 de febrero de 2021.

²⁶ ECDC. SARS-CoV-2 increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update. 15 February 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-covid-19-14th-update-15-feb-2021.pdf>

²⁷ Lemieux JE, Siddle KJ, Shaw BM, et al. Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events. *Science*. 2020;eabe3261.