Reflexiones sobre el COVID-19 de un epidemiólogo veterinario

Nacho de Blas

17 de enero de 2021

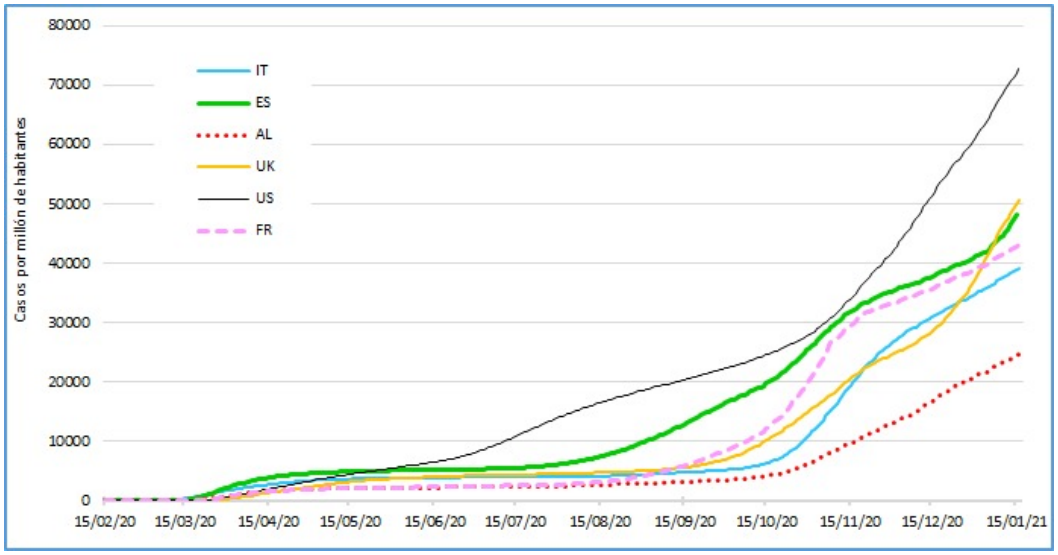
A estas alturas ya no procedería desearos feliz año 2021, aunque tal y como ha empezado todos los buenos deseos serán bienvenidos, así que: Os deseo que el 2021 se enderece y no siga los pasos de su predecesor.

He tardado en retomar las reflexiones debido a la sobrecarga de trabajo y las vacaciones de Navidad, y quiero empezar haciendo un resumen de lo que han supuesto las reflexiones realizadas en el 2020. He leído miles de noticias y artículos y he guardado la referencia de 7.161 en una hoja de Excel (solo 241 son artículos científicos tanto revisados como preprints). Tengo que agradecer las contribuciones de Manuel Vencejo que me ha enviado un total de 7.108 referencias de las cuales he guardado 4.360 a la "base de datos" (me da vergüenza llamar así a una hoja de Excel).

De esas referencias os he compartido y comentado un total de 1.655 artículos y noticias a lo largo de 124 reflexiones que suman un total de 873 páginas que incluyen 798 gráficas de cosecha propia. Así que gracias por leer semejante "tocho" (o al menos haberlo intentado)…

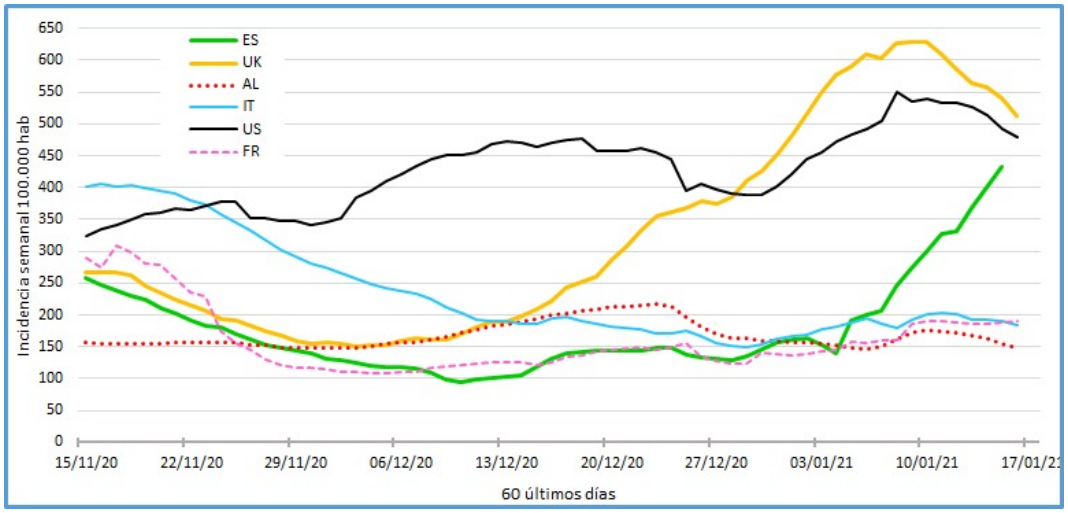
De momento empiezo con las gráficas, y a lo largo de la noche iré enviando bloques de reflexiones.

Lo más relevante en la prevalencia acumulada de la L6N es que EEUU sigue líder en solitario (más de 24 millones de casos notificados y 405 mil muertos dan idea de la catástrofe sanitaria), y Reino Unido nos ha superado. Ya hablaré luego de la variante británica, aunque seguro que Víctor Briones me echa la bronca por denominar con un topónimo a una enfermedad (es una práctica desaconsejada para evitar culpabilizar a nadie... lo podían haber pensado con la "gripe española"). En cualquier caso, España puede volver a recuperar la posición a lo largo de la semana que viene.

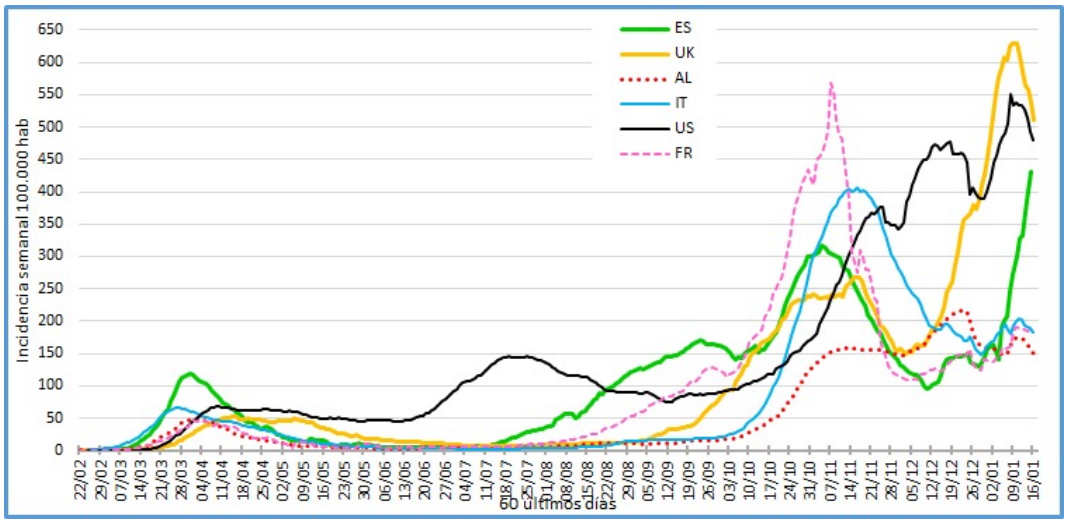


A pesar de que todo el mundo habla de lo mal que le va a Alemania ahora firmaba por ir igual de mal. Similar es la situación en Francia e Italia donde de momento apenas se nota el impacto de las navidades (será porque decidieron poner medidas estrictas en lugar de intentar salvarlas). En Reino Unido parece que las medidas de confinamiento están funcionando (la situación era muy

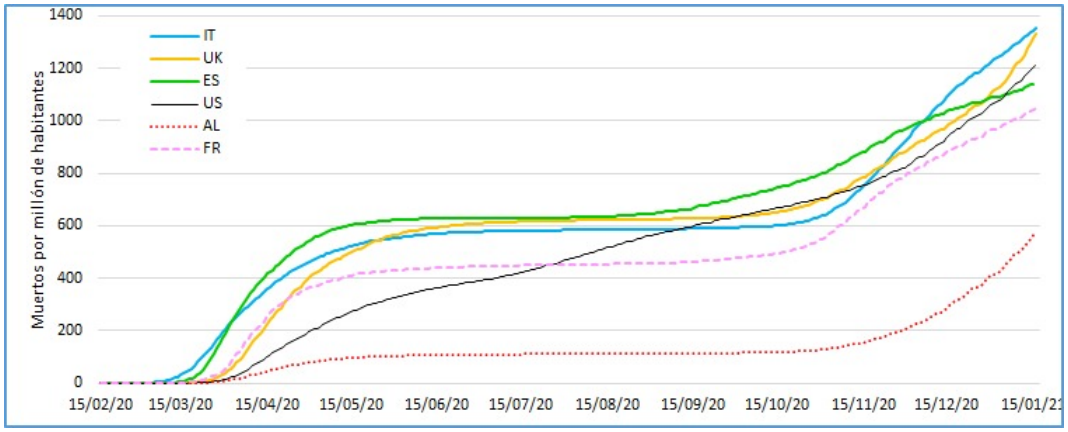
preocupante) y EEUU sigue con sus subidas a trompicones. Y sin duda España es la que ha empezado peor el año si nos fijamos en las incidencias semanales.



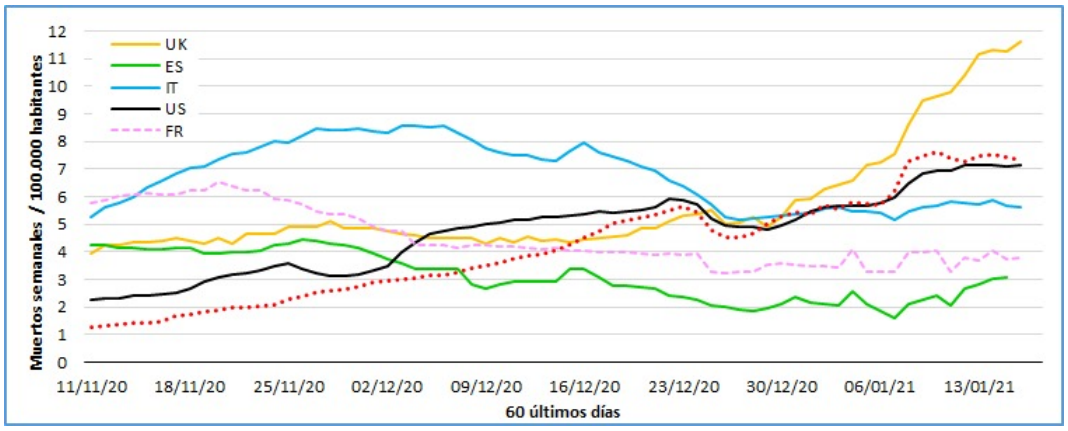
Ya sabéis que si el eje X abarca poco tiempo parecen más suaves las subidas, así que os pongo la evolución desde el principio de la pandemia para que os hagáis idea de lo mal que vamos por ahora.



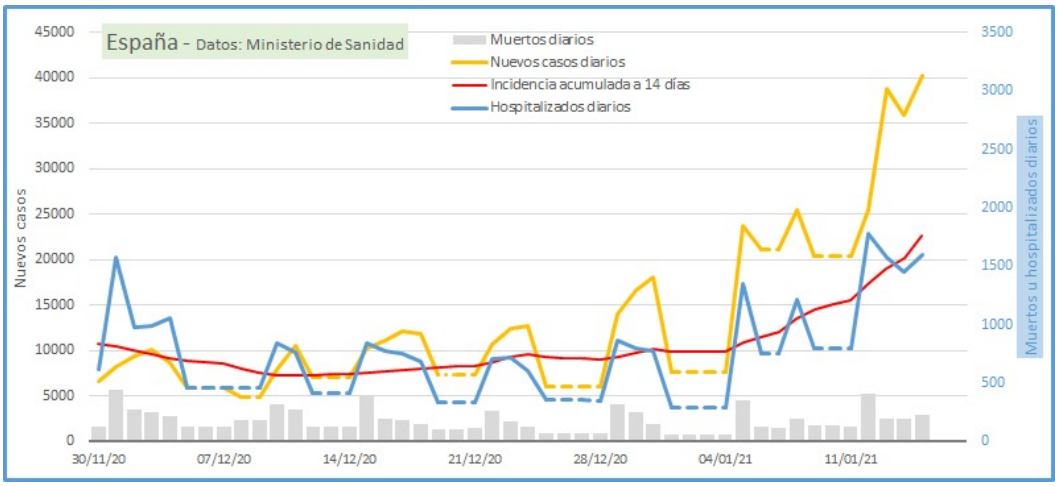
Lógicamente esto tiene su repercusión en la mortalidad acumulada, y Reino Unido está a punto de superar a Italia (que tuvo un final de año espantoso). El resto están en niveles similares excepto España que de estar mejor que nadie parece que va a empezar a subir en breve.



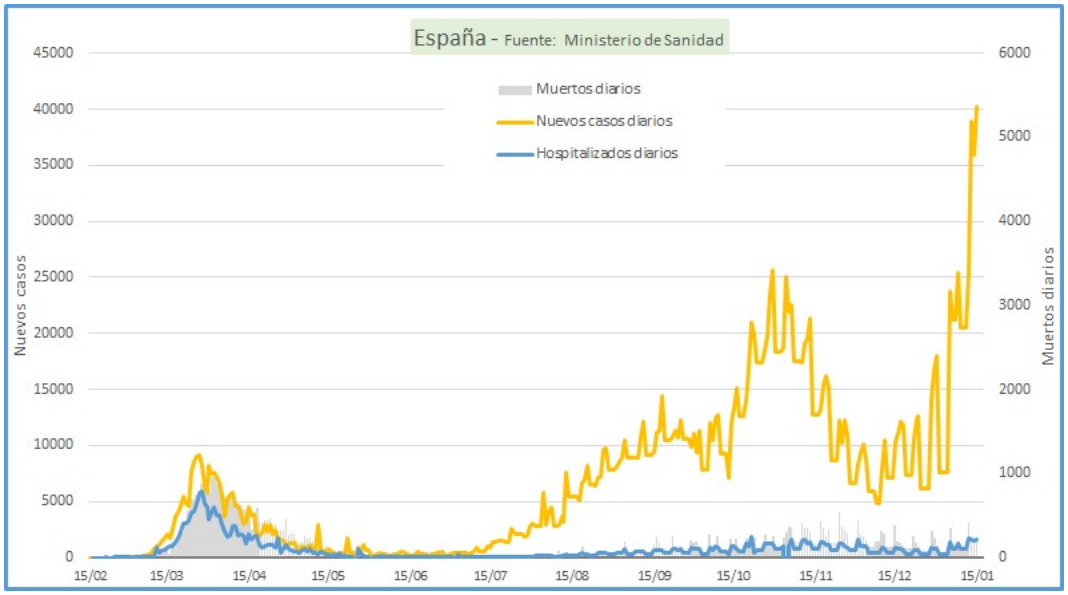
Y sino mirad la evolución de las mortalidades semanales.



Y es que la situación de España es crítica. Hemos notificado más 40.000 casos diarios el último viernes, y empiezan a subir los hospitalizados. No quiero ser agorero pero la semana que viene puede ser aterradora.

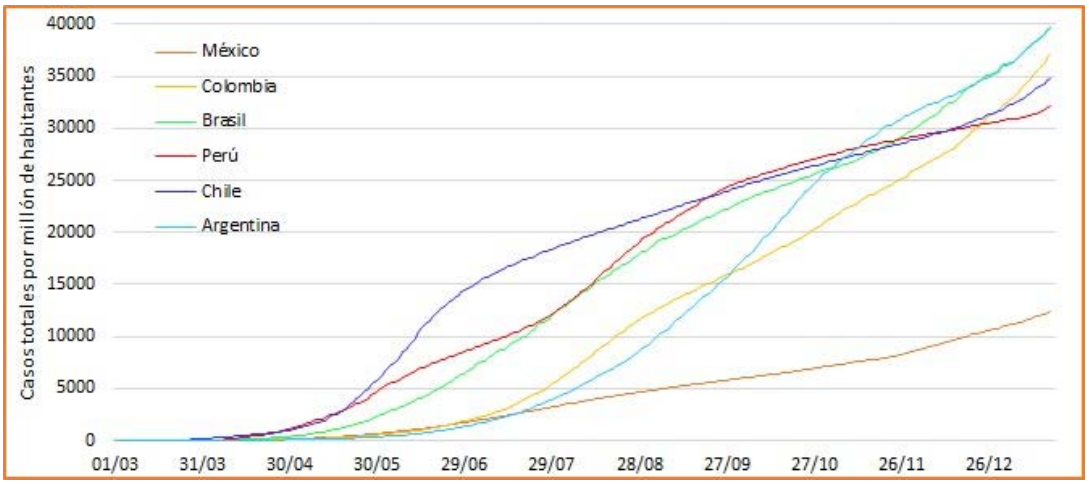


Quizás viendo la evolución del último mes no se vea una situación tan grave así que mirad la evolución completa y veréis que esta tercera/cuarta onda (según como se mire) es para asustar a cualquiera.



Y esperemos que la curva azul se quede como está (el problema es que es la curva de nuevos hospitalizados diarios y la de hospitalizados actuales es un poco más preocupante porque llevan acumulándose durante mucho tiempo).

Y la L7N+ ha pasado a convertirse en la L6N-LAM porque he quitado a EEUU y España para tratar de aligerar la gráfica. Ahora el liderato se lo disputan Brasil y Argentina (no me extraña que con esos vecinos al final se haya producido la temida primera onda epidémica en Uruguay). Luego van Colombia, Chile y Perú intercambiando posiciones y finalmente México (mirando las curvas de letalidad está claro que hay una subnotificación bastante evidente).



Está claro que nuestros países hermanos también ha puesto en marcha la operación "Salvar la Navidad" y les ha salido igual de mal, especialmente Colombia (lo suyo es peor porque estando en verano deberían haber estado controlando mejor la situación). Aunque también habría que valorar la extensión por la región de la variante brasileña (perdón Víctor).

Hago una pausa y luego sigo. Aviso que la segunda parte es larga… muy larga (después de tantos días es se han acumulado muchas noticias). Veremos si WhatsApp lo aguanta, así que si no veis que me despido es que se ha añusgado (o que todavía no he terminado de reflexionar) y en ese caso os pido que vayáis al http://winepi.net/covid19.htm para leer lo que no os haya llegado.

A estas alturas todavía seguimos discutiendo sobre la transmisión del SARS-CoV-2 y entre los trabajos más curiosos que he visto estos días se encuentra un buen ejemplo de transmisión por aerosoles a través de los conductos que comunican los cuartos de baño. Se trata de un estudio realizado en Corea y es curioso el "efecto chimenea inverso" para explicar cómo los aerosoles generados en un cuarto de baño acaban varios pisos más abajo. Conclusión rápida… si en vuestro bloque hay algún positivo tendríamos que ir al baño de nuestra casa con mascarilla, lo que nos faltaba.

> **"De ducha a ducha: estudian un posible contagio de covid por aerosoles en varias plantas de un edificio"** por Irene Fernández Novo.
> https://www.niusdiario.es/ciencia-y-tecnologia/ciencia/contagio-covid-aerosoles-distintas-plantas-edificio-infectados-banos-duchas-coronavirus_18_3063645131.html

Otro nuevo estudio que vuelve a destacar la importancia de los portadores asintomáticos. Resulta que 35% de los nuevos casos son causados por personas en fase presintomática y el 24% por personas asintomáticas (que nunca desarrollaron síntomas). En total el 59% de los nuevos casos son por culpa de portadores asintomáticos… de ahí la importancia de un buen rastreo y a ser posible con diagnóstico por PCR para minimizar los falsos negativos.

> **"Las personas asintomáticas transmiten el coronavirus en el 59 % de los casos"** por Verónica Fuentes
> https://www.agenciasinc.es/Noticias/Las-personas-asintomaticas-transmiten-el-coronavirus-en-el-59-de-los-casos

Precisamente los jóvenes son en los que más cursa la infección de forma asintomática, así que las universidades son potencialmente lugares donde se pueden producir eventos de superpropagación. Pero eso me parece que muchos no lo acaban de asumir todavía.

> Lu H, Weintz C, Pace J, Indana D, Linka K, Kuhl E. **Are college campuses superspreaders? A data-driven modeling study.** *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2021. Doi: 10.1080/10255842.2020.1869221
> https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10255842.2020.1869221

En ese mismo sentido apunta un estudio publicado en Science donde el cierre de colegios y universidades es bastante más efectivo que el confinamiento domiciliario para bajar el número reproductivo básico. Y todavía más efectivo es limitar el número de personas que se pueden reunir y un poco menos cerrar los comercios no esenciales. De momento en Aragón ya han reducido las reuniones a un máximo de 4 y han adelantado el cierre de comercios no esenciales. Veremos si son capaces de cerrar colegios y universidades (realmente es pasarlos a docencia telepresencial) si la curva sigue sin controlarse.

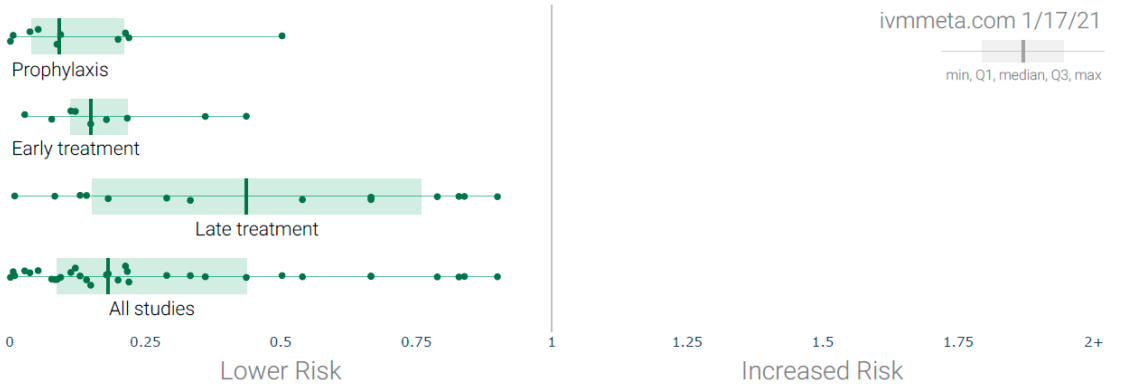
> **"Sorpresa: la medida que más reduce los contagios no es el confinamiento, sino la limitación de reuniones y los cierres"** por Javier Yanes
> https://blogs.20minutos.es/ciencias-mixtas/2020/12/23/sorpresa-la-medida-que-mas-reduce-los-contagios-no-es-el-confinamiento-sino-la-limitacion-de-reuniones-y-los-cierres/

Una de las cuestiones de las que más hablo con compañeros y colegas es la urgente necesidad de un tratamiento para utilizar desde las fases más tempranas de la enfermedad. Cuando los pacientes llegan a la uci las lesiones son demasiado graves y es complicado tratar. Por cierto, para los que siguen pensando que es una simple gripe que hablen con algún amigo médico que trabaje en un hospital y que le cuente que además de los cuadros respiratorios también hay problemas vasculares, cardiacos, neurológicos… muy graves y persistentes.

Desde el Centro Veterinario A Marosa (@cvamarosa) llevan bastante tiempo ofreciendo múltiples evidencias de la efectividad de la ivermectina para prevenir y tratar la covid-19. Y quería compartiros tres de los documentos más relevantes al respecto.

El primero es un metaanálisis 33 estudios relacionados con la ivermectina (van por la versión 21 y se actualiza constantemente, así que según cuando leáis el documento es posible que hayan aumentado). Incluye tanto estudios observacionales como ensayos clínicos y cada vez está más claro que la ivermectina puede funcionar como preventivo (RR=0,10, es decir, 10 veces menos probable de infectarse los tratados preventivamente que los controles), como tratamiento precoz (RR=0,16, 6,25 veces más probable que se recuperen los tratados con cuadros leves que los controles) y tratamiento tardío (RR=0,54, 1,85 veces más probable la recuperación de los tratados con cuadros graves que los controles).

> **"Ivermectin is effective for COVID-19: meta analysis of 33 studies"** por COVID-19 Studies https://ivmmeta.com/



Fuente: https://ivmmeta.com/ivm-meta.pdf

Algunos son críticos con esta propuesta porque los primeros estudios al respecto indicaban que la dosis necesaria para que la ivermectina funcionara para tratar la covid-19 era demasiado alta lo que cerraba las puertas para seguir investigando en esa línea, pero hay que indicar que se trataba de un estudio *in silico* (es decir, usando modelos computacionales). Posteriormente diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han confirmado que la ivermectina inhibe la replicación de numerosos virus: flavivirus, circovirus, herpesvirus y coronavirus.

> Kinobe RT, Owens L. **A systematic review of experimental evidence for antiviral effects of ivermectin and an in-silico analysis of ivermectin's possible mode of action against SARS-CoV-2.** *Fundamental & Clinical Pharmacology,* 2021. Doi: 10.1111/fcp.12644 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/fcp.12644

A muchos no os sonará la ivermectina (para uso humano sólo está registrada en España una pomada para tratar la rosácea), pero los que seáis veterinarios seguro que la conocéis de las clases de enfermedades parasitarias, y muchos la hemos utilizado para tratar diversas enfermedades causadas por ectoparásitos (ej. sarnas) y endoparásitos (ej. nemátodos intestinales).

En España hay más de 60 productos comercializados para uso veterinario que incluyen ivermectina (por vía oral e inyectable), y seguro que a muchos propietarios de perros les sonará el Cardotek (incluye ivermectina en su formulación). La ivermectina es un producto muy seguro, bien estudiado, muy efectivo y barato. Pero quizás os sorprenda que un antiparasitario sea también un antiviral, así que os comparto este trabajo que explican el mecanismo de acción antiviral, y discuten varios trabajos publicados sobre pruebas *in silico*, *in vitro* e *in vivo*.

Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B. **Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes.** *Pharmacological Reports*, 2021. Doi: 10.1007/s43440-020-00195-y https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-020-00195-y

Después de leer estos tres trabajos no se entiende que se autoricen productos carísimos y con pocas evidencias (que posteriormente se ha demostrado que no funcionaban), como el famoso remdesivir. Y sin embargo a un producto barato y con todos los estudios de seguridad realizados se le estén poniendo tantas trabas.

Mientras tanto siguen apareciendo estudios sobre otros productos, como el CBD (cannabidol) que a altas concentraciones puede reducir en un 70% la presencia de la TMPRSS2, una serina proteasa que interactúa con los receptores ACE2 para permitir que el virus entre en las células. Así que algunas variedades de cannabis podrían tener propiedades profilácticas. Espero que nadie use este estudio para ponerse a fumar porros, que seguro que más de uno ya lo ha pensado.

"Científicos canadienses desarrollan investigación sobre los efectos del cannabis ante el Covid-19" en Diario Correo
https://diariocorreo.pe/mundo/coronavirus-cannabis-cura-pandemia-cientificos-canadienses-desarrollan-investigacion-sobre-los-efectos-del-cannabis-ante-el-covid-19-nczg-noticia/

El 29 de julio ya hablé del potencial del fenofibrato como tratamiento ya que se había demostrado que *in vitro* inhibía la multiplicación del virus en cultivos de células pulmonares. Pues dos nuevos trabajos confirman estos resultados, así que espero que se empiecen pronto los estudios clínicos para evaluar su efectividad *in vivo.*

"Covid: un tratamiento a prueba reduce "significativamente" la infección" por Sonia Navarro
https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/covid-tratamiento-prueba-reduce-significativamente-infeccion-8103

En cuanto a la futura evolución parece que el club 5D no ve viable que se alcance la inmunidad colectiva a lo largo de este año, a pesar de las vacunas. En este caso creo que comparto su opinión, aunque el próximo invierno debería ser bastante más pacífico (salvo sorpresa por mutaciones acumuladas y que la duración de las vacunas excesivamente corta).

"La OMS, rotunda: "No se alcanzará la inmunidad de rebaño en 2021"" en Redacción Médica
https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/covid-19-oms-rotunda-no-se-alcanzara-inmunidad-rebano-en-2021-7919

Y es que lo esperable es que después de 2-4 años (esperemos que no sean más) iremos alcanzando un equilibrio con el SARS-CoV-2 y se convertirá en uno más de los coronavirus estacionales (como 229E, OC43, NL63 y HKU1). Mi opinión es que muy probablemente veremos vacunas polivalentes frente a varias cepas de influenza y SARS-CoV-2 que se recomendarán a personas mayores.

"Así se convertirá la Covid-19 en un resfriado" por Pablo Rodero
https://www.20minutos.es/noticia/4542433/0/asi-convertira-covid-resfriado/

El problema es que la inmunidad va bajando y conforme pasa el tiempo aumentan las posibilidades de reinfección. Eso no es necesariamente malo ya que esas reinfecciones cursarán en la mayoría de los casos de forma asintomáticos y supondrán un recuerdo inmunitario. En un estudio realizado en trabajadores sanitarios en Reino Unido han hecho el seguimiento durante más de 6 meses de 11.364 seronegativos de los que 223 tuvieron un resultado PCR+, y otro grupo

de 1.265 seropositivos de los que detectaron 3 PCR+, es decir que se reinfectaron, entre los días 160 y 199 sin sintomatología.

> Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, Marsden BD, Cox S, James T, Warren F, Peck LJ, Ritter TG, de Toledo Z, Warren L, Axten D, Cornall RJ, Jones EY, Stuart DI, Screaton G, Ebner D, Hoosdally S, Chand M, Crook DW, O'Donnell AM, Conlon CP, Pouwels KB, Walker AS, TEA, Hopkins S, Walker TM, Jeffery K, Eyre DW. **Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers**. *The New England Journal of Medicine,* 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2034545
> https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034545

En otro estudio denominado SIREN (SARS-CoV-2 Immunity and Reinfection Evaluation) han realizado análisis serológicos y por PCR cada 2-4 semanas a 6.600 personas que ya había sido infectadas por el virus y en 44 de ellas han vuelto a encontrar el virus en los 5 meses posteriores a producirse la infección. Es decir, a corto-medio plazo se pueden producir menos de 1% de reinfecciones, pero han encontrado que esos reinfectados presentaron altas cargas virales en fosas nasales y garganta (por tanto, posiblemente fueran infectantes) y ninguno de ellos presentó sintomatología.

> **"COVID reinfections are unusual — but could still help the virus to spread"** por Heidi Ledford
> https://www.nature.com/articles/d41586-021-00071-6

Dos estudios que demuestran que las reinfecciones no son algo anecdótico, y que probablemente serán bastante habituales conforme pase el tiempo, aunque la mayoría serán portadores asintomáticos. Hasta ahora la mayoría de los reinfectados eran sintomáticos, pero es que no se estaba buscando en asintomáticos, y lo que no se busca no se encuentra.

La lectura del siguiente artículo, que me ha pasado mi colega Antonio Callén, es altamente recomendable ya que hace un magnífico resumen de los tipos de respuesta inmune y lo relaciona con el tamaño de los antígenos. Parece ser que los antígenos grandes (>70 kDa) activan la respuesta inmune Th1 (proinflamatoria) que es la deseada, mientras que los antígenos pequeños (<70 kDa) inducen una respuesta Th2 (antiinflamatoria) que es la responsable de los cuadros clínicos graves.

Los pesos de los cuatro antígenos de SARS-CoV-2 son los siguientes: S o Spike (140 kDa), N o Nucleocápside (50 kDa), M o Membrana (25 kDa) y E o Envoltura (10 kDa). Por lo tanto las vacunas que expresan sólo la proteína S estarían activando la respuesta Th1 (sería el caso de las mRNA si codifican todo el antígeno S, y las recombinantes). Sin embargo, las vacunas inactivadas activarían ambas respuestas al incluir antígenos grandes y pequeños.

La propuesta para un nuevo tipo de vacuna es sintetizar un polímero de 85 kDa con la N, M y S que se administraría con la S que ya tiene el peso adecuado.

El artículo resume lo expuesto en otro artículo publicado por Francisco Javier Martín Oncina en Critical Reviews in Immunology, pero que no me he podido descargar y es una lástima porque tiene pinta de ser uno de esos artículos en el que se puede aprender un montón de inmunología.

> **"Antígenos: El tamaño (o la masa) importa"** por Agustín Muñoz-Sanz
> https://biotechmagazineandnews.com/antigenos-el-tamano-o-la-masa-importa/

Y voy ahora con uno de los temas candentes en los últimos días: **las nuevas variantes**. Para abrir boca un par de artículos (versión española e inglesa, aunque el original en inglés es un poco más amplio). Hablan de alguna de las mutaciones más conocidas: D614G, N453Y (la de los visones) y N501Y (una que aparece en las variantes británicas y sudafricana).

Citan dos posibles problemas de las mutaciones: que aumenten la capacidad de transmisión y que evadan la respuesta inmune. Yo añadiría un tercer problema y es que den falsos negativos con la PCR.

> **"La complejidad de las nuevas variantes del coronavirus"** por Ignacio López-Goñi
> https://theconversation.com/la-complejidad-de-las-nuevas-variantes-del-coronavirus-152909

> Lauring AS, Hodcroft EB. **Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?** *JAMA*, 2021. Doi:10.1001/jama.2020.27124
> https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775006

La primera de las variantes es la variante británica también denominada VOC202012/01, linaje B.1.1.7 o 20I/501Y.V1. Esta variante acumula 17 mutaciones incluida la D614G, pero las que más preocupan son las que afectan al antígeno S, concretamente la N501Y y la supresión ΔH69/ΔV70 (aunque muchos la traduzcan como deleción).

El primer problema asociado con la mutación N501Y (que también comparte la variante sudafricana) es que aumenta la transmisibilidad entre un 50 y 74%.

> Davies N, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CAB, Russell TW, Tully DC, Abbott S, Gimma A, Waites W, Wong KLM, van Zandvoort K, CMMID COVID-19 working group, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edm WJ. **Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England.** *CMMID Repository,* 2020.
> https://cmmid.github.io/topics/covid19/uk-novel-variant.html

Una posible explicación de esta mayor transmisibilidad es que el 35% infectados con esta variante presentan cargas virales más altas en muestras respiratorias, mientras que sólo el 10% de los infectados con otras variantes presentan cargas virales elevadas.

> **"New Covid variant linked to higher viral load in respiratory samples"** en The Guardian
> https://www.theguardian.com/world/2020/dec/30/new-covid-variant-linked-to-higher-viral-load-in-respiratory-samples

Otra de las cuestiones que se ha planteado es que la variante B.1.1.7 aumentaría su capacidad para infectar a los niños lo que explicaría el fuerte incremento de casos en esa categoría de edad observado en Reino Unido.

> **"La cepa de Londres: los niños, más susceptibles al contagio"** en Redacción Médica
> https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/covid-19-cepa-londres-ninos-mas-susceptibles-contagio-1162

Esta variante lleva circulando desde finales del verano o principios de otoño por Reino Unido (y ya se ha detectado en más de 40 países), y una de las características que presenta es que la supresión ΔH69/ΔV70 (una pérdida de 6 nucleótidos) coincide con el cebador utilizado en el kit ThermoFisher TaqPath (que también incluye cebadores para N y ORF1) de manera que se están detectando resultados SGTF (*S-gene target failures*), es decir que son S-, N+ y ORF1+, que han permitido hacer la estimación de la propagación de esta variante sin necesidad de una secuenciación. En el trabajo constatan que hay mayor presencia de esta variante en los niños y jóvenes.

> Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera D, O'Toole A, Amato R, Ragonnet-Cronin M, Harrison I, Jackson B, Ariani CV, Boyd O, Loman N, McCrone JT, Gonçalves S, Jorgensen D, Myers R, Hill V, Jackson DK, Gaythorpe K, Groves N, Sillitoe J, Kwiatkowski DP, COG-UK, Flaxman S, Ratmann O, Bhatt S, Hopkins S,

Gandy A, Rambaut A, Ferguson NM. **Report 42 - Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data.** *MedRxiv*, 2021. Doi: 10.1101/2020.12.30.20249034
https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-42-sars-cov-2-variant/

Un estudio más reciente descarta esta mayor susceptibilidad en los niños y rebaja el aumento de la capacidad de transmisión. Por otra parte, se confirma que tiene mayor capacidad para multiplicarse en tejido respiratorio y presenta mayores cargas virales en la faringe.

"La cepa del coronavirus identificada en Inglaterra no afecta más a los niños que a los adultos" por Josep Corbella
https://www.lavanguardia.com/ciencia/20210116/6183343/nuevos-datos-descartan-cepa-b-117-afecte-mas-ninos-adultos.html

En el siguiente artículo utilizan precisamente los resultados SGTF para comprobar que esas muestras tienen cargas virales mayores que las muestras normales lo que explicaría la mayor transmisibilidad de la variante B.1.1.7.

Kidd M, Richter A, Best A, Mirza J, Percival B, Mayhew M, Megram O, Ashford F, White T, Moles-Garcia E, Crawford L, Bosworth A, Plant T, McNally A. **S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR.** *MedRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.12.24.20248834
https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248834v1

El kit de ThermoFisher no es el único con ese problema, y en EEUU indican que hay otros tres kits que tienen el mismo problema, aunque como en el caso anterior incluyen cebadores adicionales. Estos kits son: MesaBiotech Accula, TaqPath Covid-19 Combo Kit y Linea Covid-19 Assay Kit.

"FDA warns new coronavirus mutations can cause false negative Covid-19 test results in some cases" por Jacqueline Howard
https://edition.cnn.com/world/live-news/coronavirus-pandemic-vaccine-updates-01-08-21/h_f58880d7db8b0f7dea8785528e3debc2

Afortunadamente las mutaciones de la variante B.1.1.7 no afectan apenas a la antigenicidad del virus y los anticuerpos neutralizantes siguen funcionando. Así que de momento no afecta a la inmunidad adquirida por infecciones previas o por las vacunas que se están empezando a administrar.

"Los anticuerpos generados por contagios y vacunas siguen siendo efectivos contra la cepa británica del coronavirus" por Pablo Rodero
https://www.20minutos.es/noticia/4543774/0/anticuerpos-generados-contagios-vacunas-efectivos-cepa-britanica/

En cuanto a la reducción de la antigenicidad la han cuantificado en un 0,5%. Esto significa que de un total de 579 sueros recogidos entre marzo y julio de 2020, sólo 3 han sido incapaces de neutralizar a la nueva variante.

Haynes WA, Kamath K, Lucas C, Shon J, Iwasaki A. **Impact of B.1.1.7 variant mutations on antibody recognition of linear SARS-CoV-2 epitopes.** *MedRxiv*, 2021. Doi: 10.1101/2021.01.06.20248960
https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.06.20248960v1

Y si os preguntáis que pasa con los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna de Pfizer parece que no habría que preocuparse, aunque el estudio sólo se ha hecho con suero de 20 vacunados con la vacuna BNT162b2.

> Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, Cooper D, Menachery VD, Weaver S, Dormitzer PR, Pei-Yong Shi PY. **Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera.** *bioRxiv*, 2021. Doi: 10.1101/2021.01.07.425740
> https://www.bioRxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.425740v1.full

Y ya se ha descrito la primera reinfección con esta variante en una persona de 78 años, 8 meses después de la primera infección y con un cuadro clínico grave.

> Harrington D, Kele B, Pereira S, Couto-Parada X, Riddell A, Forbes S, Dobbie H, Cutino-Moguel T. **Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01.** *Clinical Infectious Diseases*, 2021; ciab014, Doi: 10.1093/cid/ciab014
> https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab014/6076528

La siguiente variante es la sudafricana denominada oficialmente B.1.351 o 20H/501Y.V2 que se parece a la variante británica porque presenta muchas mutaciones incluida la N501Y, pero no tiene la supresión ΔH69/ΔV70, y tiene otra mutación adicional denominada E484K que se sitúa en el RBD del antígeno S (es decir, en la zona de unión con el receptor ACE2 que es donde actúan los anticuerpos neutralizantes). Lo curioso del caso es que sean los británicos alertando sobre la gravedad de la cepa sudafricana (supongo que para quitarle importancia a la suya). Por cierto, que esta variante B.1.351 ya se ha detectado en varios países de todo el mundo.

> **"Reino Unido alerta ahora de que la variante sudafricana es «increíblemente preocupante»"** por Gonzalo López Sánchez
> https://www.abc.es/ciencia/abci-reino-unido-alerta-ahora-variante-sudafricana-increiblemente-preocupante-202101041943_noticia.html

Y es que la mutación E484K es una de las que se habían descrito hace poco con potencial para escapar de los anticuerpos neutralizantes. Se trata de un trabajo donde usan virus quiméricos (el virus de la estomatitis vesicular con el antígeno S de SARS-CoV-2) para evaluar la capacidad de distintas mutaciones para infectar cultivos celulares con cuatro tipos de plasma inmune (seroneutralización). Entre las mutaciones de escape que mejor evaden la respuesta inmune (es una evasión parcial) se encuentra la E484K, pero también Q439R, R346S y N440K.

> Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, Muecksch F, Rutkowska M, Hoffmann HH, Michailidis E, Gaebler C, Agudelo M, Cho A, Wang Z, Gazumyan A, Cipolla M, Luchsinger L, Hillyer CD, Caskey M, Robbiani D, Rice CM, Nussenzweig MC, Hatziioannou T, Bieniasz PD. **Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants.** *eLife* 2020; 9: e61312. Doi: 10.7554/eLife.61312
> https://elifesciences.org/articles/61312

Acabo de encontrar un trabajo que indica que la mutación N440K está presente en la India (en algunas zonas aparece en un tercio de las muestras analizadas) y ya se la asocia con un caso de reinfección. También avisan de su potencial comportamiento como mutante de escape.

> Jolly B, Rophina M, Shamnath A, Mohammed Imran M, Bhoyar RC, Divakar MK, Rani PR, Ranjan G, Sehgal P, Chandrasekhar P, Afsar S, Lakshmi JV, Surekha A, Sivasubbu S, Scaria V. **Genetic epidemiology of variants associated with immune escape from global SARS-CoV-2 genomes**. *bioRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.12.24.42433
> https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.424332v1.full

En el siguiente trabajo han evaluado 35 sueros de infectados convalecientes para determinar que la mayoría de los anticuerpos neutralizantes actúan frente al RBD del antígeno S, y es de especial interés el epitopo constituido por el bucle 443-450. Describen que las mutaciones E484K y E484Q pueden reducir 10 veces la capacidad neutralizante y también disminuiría notablemente la neutralización la mutación G446V (dentro del bucle citado).

> Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, Bloom JD. **Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies.** *bioRxiv,* 2021. Doi: 10.1101/2020.12.31.425021 https://www.bioRxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.425021v1

El mismo grupo de investigación ha publicado otro trabajo usando 10 anticuerpos monoclonales que actúan contra el RBD del antígeno S (ya vais viendo donde está el talón de Aquiles del SARS-CoV-2). En este caso las mutaciones con mayor fracción de escape fueron G446D (en el bucle 443-450), Q498R, K378E, K378N y en menor medida nuestra amiga E484K.

> Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, Hilton SK, Huddleston J, Eguia R, Crawford KHD, Dingens AS, Nargi RS, Sutton RE, Suryadevara N, Rothlauf PW, Liu Z, Whelan SPJ, Carnahan RH, Crowe Jr JE, Bloom JD. **Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition.** *Cell Host & Microbe*, 2021; 29(1):44-57. Doi: 10.1016/j.chom.2020.11.007 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820306247

Y por último un trabajo donde han conseguido mutantes de escape multiplicando el virus en cultivos celulares en presencia de suero inmune. Adivinad cuál es el mutante que ha aparecido al séptimo pase… Efectivamente el E484K.

> Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I, Dal Monego S, Pantano E, Manganaro N, Manenti A, Manna R, Casa E, Hyseni I, Benincasa L, Montomoli E, Amaro RE, McLellan JS, Rappuoli R. **SARS-CoV-2 escape *in vitro* from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma.** *bioRxiv,* 2020. Doi: 10.1101/2020.12.28.424451 https://www.bioRxiv.org/content/10.1101/2020.12.28.424451v1

Ya nos queda claro que la variante B.1.351, la sudafricana para los amigos, tiene lo peor de la B.1.1.7 (la británica), es decir la transmisibilidad por la mutación N501Y unida la mutación de escape E484K. Pues una combinación similar de mutaciones se ha encontrado en Brasil. Os presento a la P.1 (derivada de la variante B.1.1.28 descrita en Japón) o 20J/501Y.V3.

Se trata de una variante con 17 mutaciones y 3 supresiones, y entre las mutaciones están nuestras amigas K417T, E484K y N501Y, y se ha descrito fundamentalmente en la región del Amazonas (hay otra variante brasileña descrita en Río de Janeiro, pero de esa no voy a hablar).

> **"Brasil confirma nueva variante en Amazonas"** por EFE https://abcnoticias.mx/amp/brasil-confirma-nueva-variante-en-amazonas/191172

Pero además esa variante también se ha detectado en Japón en cuatro viajeros procedentes de Brasil, así que ya la tenemos propagándose a nivel mundial. Aunque como ya hemos visto estas mutaciones están apareciendo simultáneamente en varios lugares.

> **"Japan finds new coronavirus variant in travellers from Brazil"** por Reuters https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-japan-variant-idUSKBN29F08R

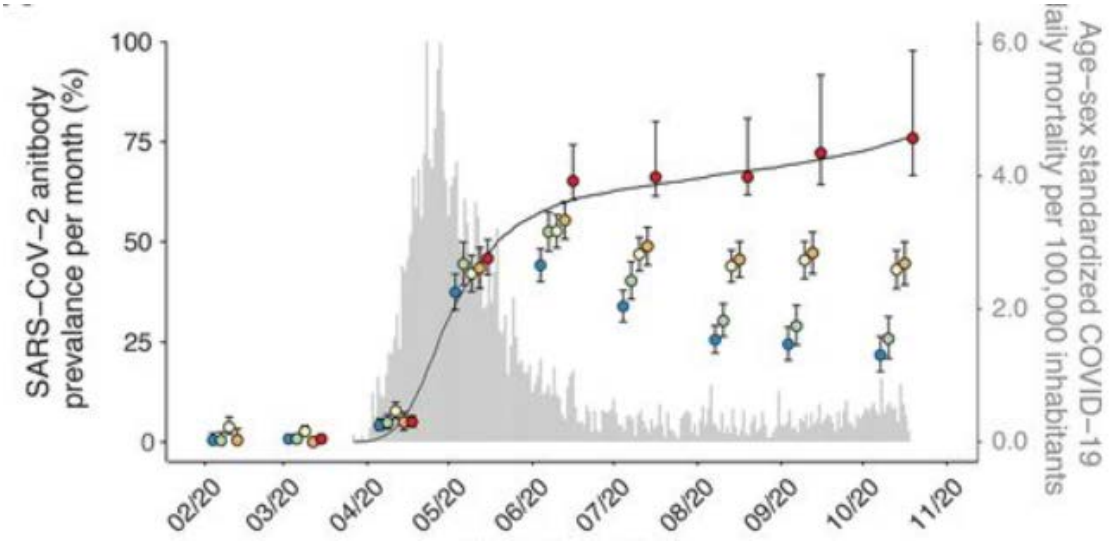
Es posible que la variante encontrada en Argentina con la mutación E484K sea una de las variantes brasileñas, pero hay que esperar a que la secuencien completamente.

"Analizan la aparición de una nueva mutación de coronavirus en la Argentina" en Infobae https://www.infobae.com/salud/ciencia/2021/01/05/cual-es-el-debate-que-se-instalo-alrededor-de-una-nueva-mutacion-del-coronavirus-en-la-argentina/

Lo más interesante de la variante P.1 es que está propagándose en el estado del Amazonas donde se presumía que se había alcanzado la inmunidad de grupo en noviembre con una prevalencia superior al 70% después de 7 meses de epidemia.

Buss LF, Prete Jr. CA, Abrahim CMM, Mendrone Jr. A, Salomon T, de Almeida-Neto C, França RFO, Belotti MC, Carvalho MPSS, Costa AG, Crispim MAE, Suzete C. Ferreira SC, Fraiji NA, Gurzenda S, Whittaker C, Kamaura LT, Takecian PL, da Silva Peixoto P, Oikawa MK, Nishiya AS, Rocha V, Salles NA, de Souza Santos AA, da Silva MA, Custer B, Parag KV, Barral-Netto M, Kraemer MUG, Pereira RHM, Pybus OG, Busch MP, Castro MC, Dye C, Nascimento VH, Faria NR, Sabino EC. **Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic.** *Science,* 2021; 371(6526): 288-292. Doi: 10.1126/science.abe9728
https://science.sciencemag.org/content/early/2020/12/07/science.abe9728

Mirad que bien se corresponde el aumento de la seroprevalencia (% de habitantes con anticuerpos) con la bajada de la mortalidad diaria.

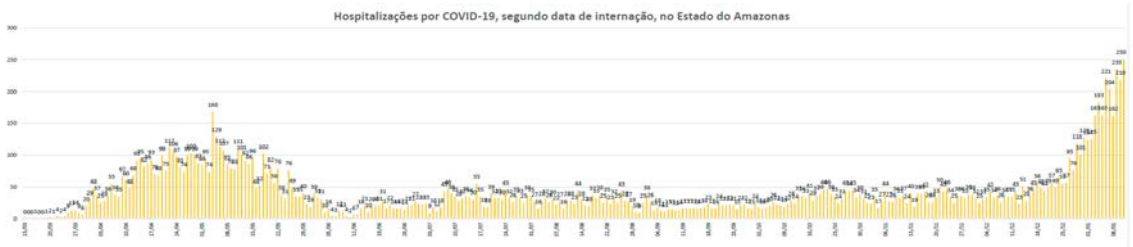


Fuente: Buss et al, 2021

Por lo tanto, se suponía que a partir de ese momento se produciría una evolución endémica con baja incidencia, salvo que ocurran dos cosas. La primera es que decaiga la inmunidad natural (todavía no sabemos la duración de la respuesta inmune) y la segunda es que aparezca un mutante de escape que ponga los contadores a cero.

Pues echadle un vistazo a la evolución de los hospitalizados en Amazonas en las últimas semanas según los datos oficiales y podréis ver el brutal rebrote de casos cuya explicación podría ser la propagación de la nueva variante que incluye la mutación E484K.

"Boletim diário COVID-19 no Amazonas 11/1/2021" por FVS (Fundaçao de Vigilância em Saúde do Amazonas)
http://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/11_01_21_BOLETIM_DI%C3%81RIO_DE_CASOS_COVID-19.pdf



Fuente: FSV

Por supuesto EEUU también quiere tener sus propias variantes para echarles la culpa de la pésima evolución de la pandemia en el país, así que comunica que tiene dos nuevas variantes. La primera es similar a la británica, pero la que les preocupa es la variante de Columbus la más relevante porque tienen tres mutaciones originales.

> **"Estados Unidos detecta dos nuevas cepas del coronavirus aún más contagiosas; reunión urgente de la OMS"** en As.com
> https://as.com/diarioas/2021/01/14/actualidad/1610608684_690446.html

La noticia no daba más detalles (ni siquiera el nombre oficial de la variante) así que buscando un poco he encontrado el preprint donde describen ambas variantes. La primera (COH/20G/501Y) tiene dos de las mutaciones que ya se habían visto en la B.1.1.7 (N501Y y R52I), mientras que la variante "Columbus" (o COH.20G/677H) se caracteriza por tres mutaciones en tres antígenos distintos: S (Q677H), M (A85S) y N (D377Y).

> Tu H, Avenarius MR, Kubatko L, Hunt M, Pan X, Ru P, Garee J, Thomas K, Mohler P, Pancholi P, Jones D. **Distinct Patterns of Emergence of SARS-CoV-2 Spike Variants including N501Y in Clinical Samples in Columbus Ohio**. *bioRxiv*, 2021. Doi: 10.1101/2021.01.12.426407
> https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.12.426407v1.full

Y Nigeria también se apunta a la moda de notificar nuevas variantes, pero el problema es que la mutación que notifica (no he encontrado cuales son) corresponden a dos muestras tomadas en agosto y octubre.

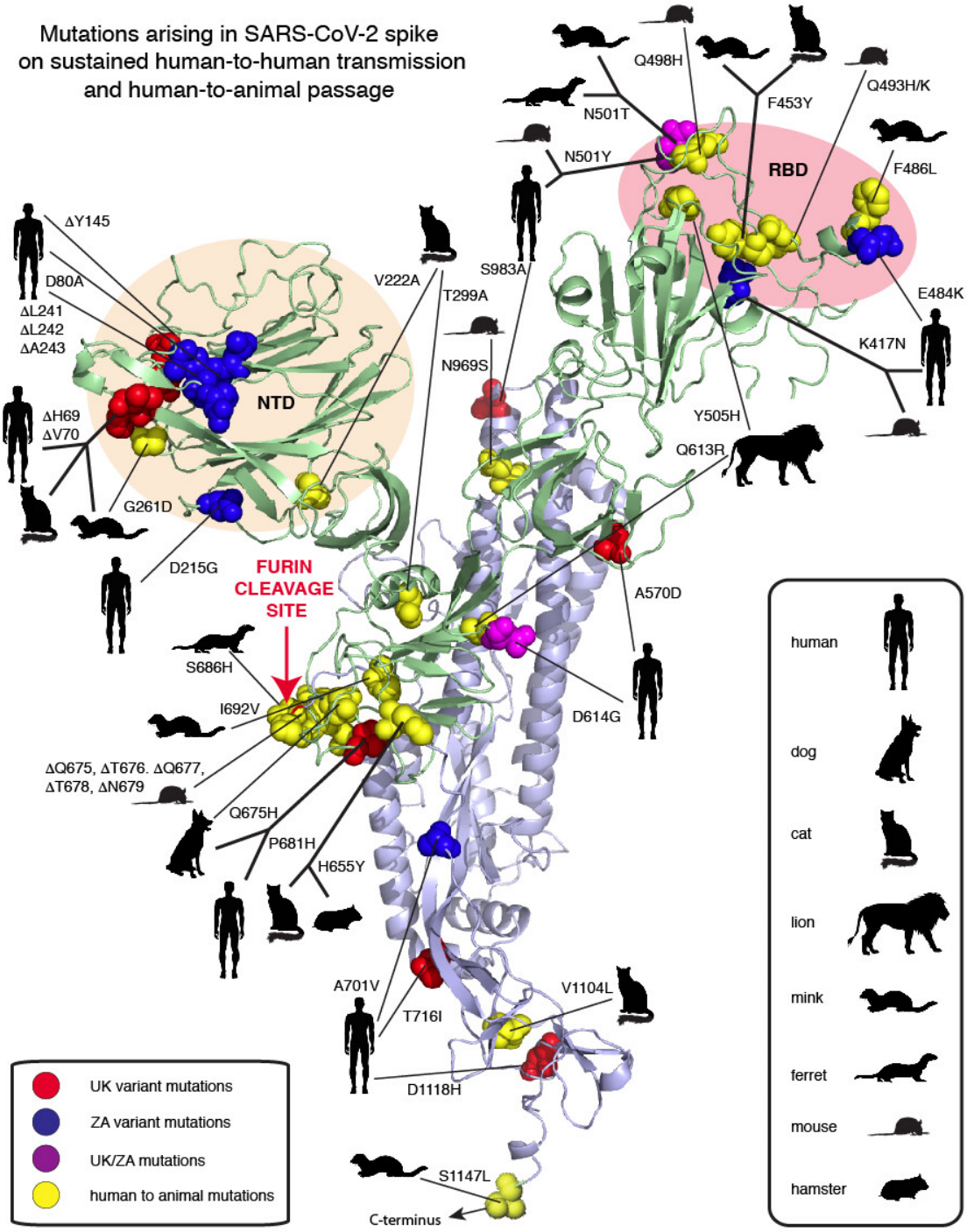
> **"Nigeria detecta otra cepa del coronavirus"** en As.com
> https://as.com/diarioas/2020/12/27/actualidad/1609065305_117497.html

Para que no os quedéis con la duda he encontrado que las dos muestras tenían la mutación P681H que también aparece en la variante B.1.1.7 y que está cerca del punto de corte de la furina (otro punto crítico en el antígeno S).

> **"Detection of SARS-CoV-2 P681H Spike Protein Variant in Nigeria"** por paululuniyi
> https://virological.org/t/detection-of-sars-cov-2-p681h-spike-protein-variant-in-nigeria/567

Y ya casi para terminar os comparto un informe que incluye una figura con la ubicación de distintas mutaciones que afectan al antígeno Sy si se han detectado en otras especies animales. Os invito a que busquéis algunas de las que os he comentado hoy: D614G, N501Y, E484K, K417T, P681H, ΔH69/ΔV70, N453Y (en esa creo que se han equivocado en la figura)… y ver si se han detectado en otras especies animales. Además, han tenido el detalle de poner en un color diferente las mutaciones de las variantes británica (UK) y sudafricana (ZA).

> "**Mutations arising in SARS-CoV-2 spike on sustained human-to-human transmission and human-to-animal passage"** por Robert F. Garry
> https://virological.org/t/mutations-arising-in-sars-cov-2-spike-on-sustained-human-to-human-transmission-and-human-to-animal-passage/578



Fuente: Garry, 2021

Y para terminar por hoy tenemos un nuevo salto del SARS-CoV-2 de los humanos a otra especie animal. En este caso se trata de varios gorilas en un zoo de California, algunos con sintomatología respiratoria. En otra noticia he visto que había una gorila embarazada y la han separado del resto para evitar que se contagie.

"Gorilas dan positivo a Covid-19 por primera vez" en Animal Health https://www.animalshealth.es/animaladas/gorilas-positivo-coronavirus-covid-19-por-primera-vez

Perdonad que la última parte haya quedado tan “densa”, pero es que en cuanto nos lían con las mutaciones se hace un poco cuesta arriba seguir el hilo.

Además, tenía un montón más de referencias para comentar, todas ellas sobre vacunas, así que como la última vez prometo un suplemento en los próximos días con la actualización sobre las vacunas. Hasta entonces un abrazo muy fuerte a todo el mundo.

Este documento es la transcripción casi literal de mensajes enviados por WhatsApp a colegas y amigos, tan sólo se han corregido algunas faltas ortográficas. No pretende ser ningún documento de referencia, sino tan sólo unas reflexiones personales sobre la evolución de la epidemia de COVID-19 en tiempo real. Los datos y resultados que aquí se muestran no han sido sometidos a ninguna revisión por pares, y puede haber errores involuntarios o por causas ajenas a mi voluntad.

Este documento se distribuye bajo licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 España