

Resurgimiento del COVID-19 en Manaus, Brasil, a pesar de la alta seroprevalencia

*Ester C Sabino y colegas, Departamento de Molestias Infecciosas e Parasitarias and Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP 05403-000, Brazil

The Lancet, 6 de febrero, 2021.

Después de contener inicialmente al SARS-CoV-2, muchos europeos y los países asiáticos tuvieron un resurgimiento de COVID-19 coherente con una gran proporción de la población que seguía siendo susceptible al virus después de la primera ola epidémica.¹ Por el contrario, en Manaus, Brasil, un estudio de los donantes de sangre indicó que el 76% (IC del 95%: 67-98) la población había sido infectada con SARS-CoV-2 para octubre de 2020.² Altas tasas de ataque de SARS-CoV-2 también se estimaron en muestras basadas en la población de otros lugares de la cuenca del Amazonas, por ejemplo, Iquitos, Perú 70% (67-73).³ La tasa de ataque estimada del SARS-CoV-2 en Manaus, estaría por encima del umbral teórico de la inmunidad de rebaño (67%), dado el número básico de reproducción de casos (R_0) de 3.⁴

En este contexto, el brusco aumento del número de los ingresos hospitalarios por COVID-19 en Manaus durante enero del 2021 (3431 del 1 al 19 de enero de 2021, frente a 552 en 1 al 19 de diciembre de 2020) es inesperado y preocupante (figura).⁵⁻¹⁰

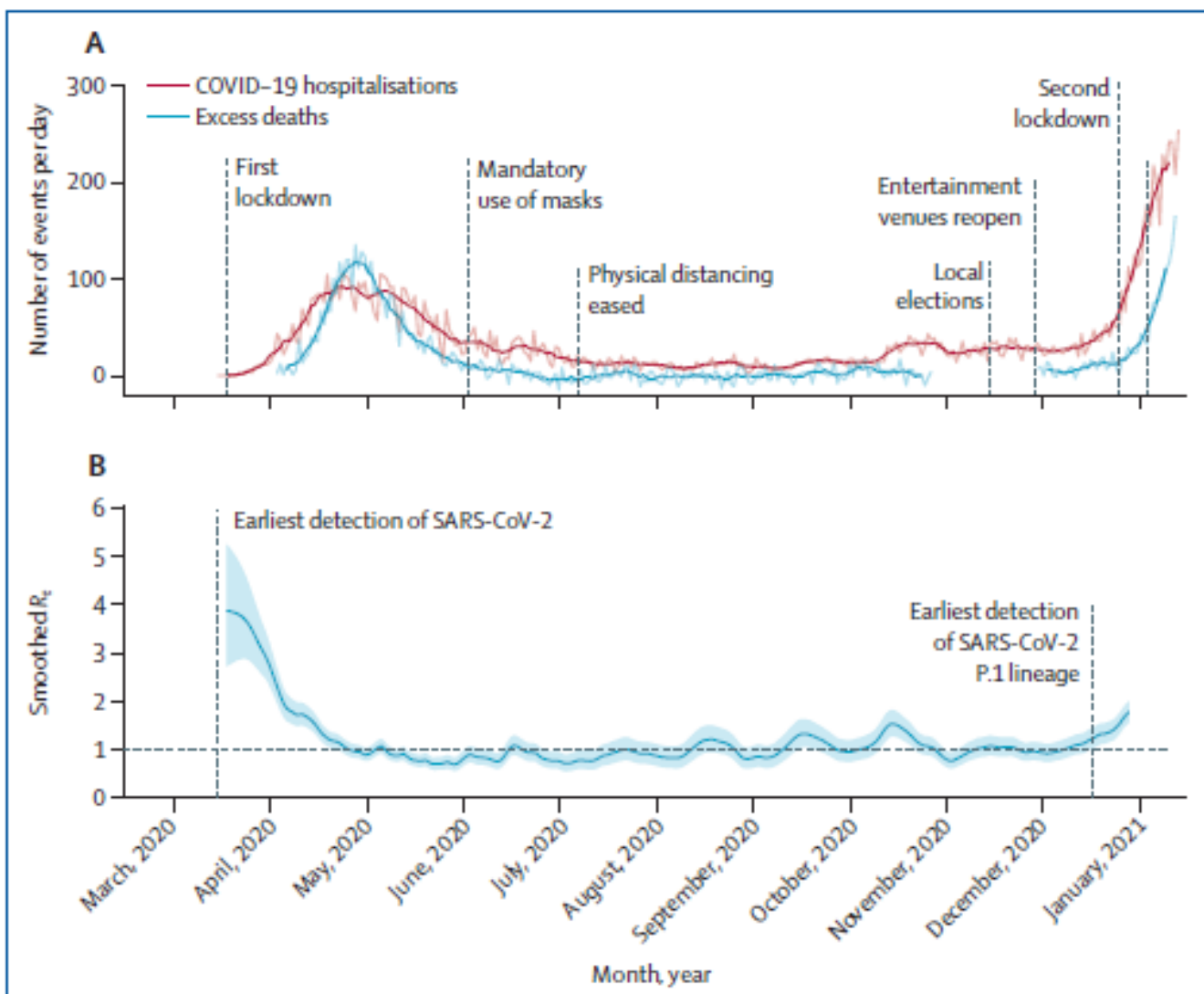


Figura. Hospitalizaciones por COVID-19, exceso de muertes y R_t en Manaus, Brasil, 2020-21

(A) Las líneas oscuras son los promedios móviles de 7 días, y las líneas más claras son las series de tiempo diarias de hospitalizaciones por COVID-19 y exceso de muertes. Los datos de hospitalización provienen de la Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas.⁵ Las muertes totales por todas las causas para 2020-21 fueron reportadas inicialmente por la Prefeitura de Manaus⁶ y posteriormente en el boletín diario del COVID-19 de la Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas.⁷ Los datos de las muertes por todas las causas de 2019 fueron de Arpen / AM (Associação dos Registradores Cíveis das Pessoas Naturais do Amazonas).⁸ Los datos de exceso de muertes compilados provienen de Bruce Nelson del Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia.⁹ (B) El R_t se calculó utilizando la serie de Hospitalizaciones por COVID-19 en el tiempo después de la remoción de los últimos 14 días, para dar cuenta de las demoras en la notificación. El R_t se calculó utilizando el método EpiFilter.¹⁰ Las líneas son estimaciones de R_t medianas; las áreas sombreadas son los IC del 95%. R_t = número de reproducción efectiva. SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

Después de una gran epidemia que alcanzó su punto máximo a fines de abril de 2020, las hospitalizaciones por COVID-19 en Manaus se mantuvieron estables y bastante bajas durante 7 meses de mayo a noviembre, a pesar de la relajación de las medidas de control del COVID-19 durante ese período (**figura**).

Hay al menos 4 posibles explicaciones, no excluyentes entre sí, para el resurgimiento del COVID-19 en Manaus. Primero, la tasa de ataque del SARS-CoV-2 podría haber sido sobreestimada durante la primera ola, y la población se mantuvo por debajo del umbral de la inmunidad de rebaño hasta principios de diciembre de 2020. En este escenario, el resurgimiento podría explicarse por una mayor mezcla de individuos infectados y susceptibles durante diciembre. La estimación del 76% de la infección pasada² podría haber sido sesgada hacia arriba debido a los ajustes al 52,5% observado (IC del 95%: 47,6–57,5) de seroprevalencia en junio de 2020, para dar cuenta de la baja de anticuerpos. Sin embargo, incluso este límite inferior, debería conferir una inmunidad a la población importante para evitar un brote mayor. Además, las comparaciones de los donantes de sangre con datos del censo no mostraron diferencia en un rango de variables demográficas,² y la exclusión obligatoria de donantes con síntomas de COVID-19 se espera que subestime la verdadera exposición de la población al virus. Un nuevo análisis y modelos comparativos,¹¹ realizados por grupos independientes, ayudarán a informar los modelos que mejor se ajusten a la disminución de anticuerpos y a la representatividad de los donantes de sangre.

En segundo lugar, la inmunidad contra la infección podría haber comenzado a menguar en diciembre de 2020, dando una disminución general de la protección inmunológica contra SARS-CoV-2 después de una primera exposición. La disminución de los títulos de anticuerpos IgG antinucleocápside observados en la sangre de los donantes² podría reflejar una pérdida de protección inmunológica, aunque la inmunidad al SARS-CoV-2 depende de una combinación de respuestas de células B y células T.¹² Un estudio de los trabajadores sanitarios del Reino Unido¹³ demostró que la reinfección por el SARS-CoV-2 es poco común hasta 6 meses después de la infección primaria. Sin embargo, la mayoría de los casos de infecciones por SARS-CoV-2 en Manaus ocurrieron 7-8 meses antes del resurgimiento en enero de 2021; esto es un período más largo que el cubierto por el estudio del Reino Unido,¹³ pero, no obstante, sugiere que la disminución de inmunidad por sí sola, es poco probable que explique completamente el reciente resurgimiento. Además, la movilidad de la población en Manaus disminuyó desde mediados de noviembre de 2020, con una fuerte reducción a finales de diciembre de 2020,¹⁴ sugiriendo que el cambio del comportamiento no cuenta para el resurgimiento de las hospitalizaciones.

En tercer lugar, los linajes del SARS-CoV-2 podrían evadir la inmunidad generada en respuesta a una infección previa.¹⁵ Tres linajes SARS-CoV-2 detectados recientemente (B.1.1.7, B.1.351, y P.1), son inusualmente divergentes y cada uno posee una constelación única de mutaciones de potencial importancia biológica.¹⁶⁻¹⁸ De estos, dos están circulando en Brasil (B.1.1.7 y P.1) y se detectó una de estas (P.1) en Manaus el 12 de enero de 2021.¹⁶ Un caso de reinfección por SARS-CoV-2 se ha asociado con el linaje P.1 en Manaus,¹⁹ que acumuló 10 mutaciones únicas en la proteína pico, incluidas E484K y N501K.¹⁶ Además, el recién clasificado linaje P.2 (sublinaje de B.1.128, que acumuló de forma independiente la mutación pico E484K) ha ahora sido detectada en varios lugares de Brasil, incluido Manaus.²⁰ Las variantes de P.2 con la mutación E484K han sido detectadas en dos personas que han sido reinfectadas con SARS-CoV-2 en Brasil,^{21,22} y hay evidencia *in vitro* que la presencia de la mutación E484K reduce la neutralización por anticuerpos policlonales de suero de convalecientes.¹⁵

Cuarto, los linajes SARS-CoV-2 que circulan en la segunda ola, pueden tener una mayor transmisibilidad inherente que los linajes preexistentes que circulan en Manaus. El linaje P.1 fue descubierto por primera vez en Manaus.¹⁶ En un estudio preliminar, este linaje alcanzó una alta frecuencia (42%, 13 de 31) entre las muestras de genoma obtenidas de los casos de COVID-19 en diciembre de 2020, pero estuvo ausente en 26 muestras recolectadas en Manaus entre marzo y noviembre de 2020.¹⁶

Hasta ahora, se sabe poco sobre la transmisibilidad del linaje P.1, pero comparte varias mutaciones de forma independiente adquiridas con los linajes B.1.1.7 (N501Y) y B.1.325 (K417N / T, E484K, N501Y) que circulan en el Reino Unido y Sudáfrica, que parecen tener mayor transmisibilidad.¹⁸ Se necesitan datos de investigaciones de seguimiento de los contactos y de los brotes para comprender mejor la transmisibilidad relativa de este linaje.

Los nuevos linajes de SARS-CoV-2 pueden impulsar un resurgimiento de casos en los lugares donde circulan si tienen una mayor transmisibilidad en comparación con los linajes circulantes preexistentes y si son asociado con el escape antigénico. Por esta razón, las características genéticas, inmunológicas, clínicas y epidemiológicas de estas variantes del SARS-CoV-2 deben ser investigadas rápidamente. Por el contrario, si el resurgimiento en Manaus se debe a la disminución de la inmunidad protectora, luego deberían esperarse escenarios de resurgimiento similares en otros lugares. La vigilancia serológica y genómica sostenida en Manaus y en otros lugares es una prioridad, con el monitoreo simultáneo de las reinfecciones por SARS-CoV-2 y la implementación de intervenciones no farmacéuticas.

La determinación de la eficacia de las vacunas COVID-19 existentes contra las variantes en el linaje P.1 y otros linajes con posibles variantes de escape inmunológico también es crucial. La genotipificación de los virus de los pacientes con COVID-19 que no han sido protegidos por la vacunación en los ensayos clínicos nos ayudaría a entender si hay una frecuencia específica de reinfección asociada a los linajes subyacentes. Los protocolos y hallazgos de dichos estudios deben coordinarse y compartirse rápidamente dondequiera que surjan y se difundan tales variantes.

Dado que el intercambio rápido de datos es la base del desarrollo e implementación de medidas de control de las enfermedades transmisibles durante las emergencias de salud pública, estamos compartiendo abiertamente en tiempo real los datos seleccionados mensualmente de la encuesta serológica de donantes de sangre a través del Centro para el Descubrimiento, Diagnóstico, Genómica y Epidemiología de Arbovirus de Brasil y el Reino Unido (CADDE), y el sitio web de GitHub, y continuará compartiendo datos y resultados de las secuencias genéticas desde Manaus, a través de plataformas de datos de acceso abierto como GISAID y Virological.

Referencias

- 1 Lucy CO, Verity R, Watson OJ, et al. Have deaths from COVID-19 in Europe plateaued due to herd immunity? *Lancet* 2020; **395**: e110–11.
- 2 Buss LF, Prete CA, Abraham CMM, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science* 2020; **371**: 288–92.
- 3 Álvarez-Antonio C, Meza-Sánchez G, Calampa C, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Iquitos, Loreto, Peru. *MedRxiv* 2021; published online 20. <https://doi.org/10.1101/2021.01.17.21249913> (preprint).
- 4 Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol* 2020; **20**: 583–84.
- 5 Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas. COVID-19 no Amazonas. Dados epidemiológicos e financeiros das ações de combate à COVID-19. Publicações. <http://www.fvs.am.gov.br/publicacoes> (accessed Jan 20, 2021).
- 6 Prefeitura de Manaus. Publicações. COVID-19. <http://www.manaus.am.gov.br/noticia/> (accessed Jan 20, 2021).
- 7 Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas. Index of media publicacao. <http://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao> (accessed Jan 20, 2021).

- 8 Marcelo Oliveira capyvara. Popular repositories. GitHub. 2021. <https://github.com/capyvara> (accessed Jan 20, 2021).
- 9 Nelson BW, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). Excess deaths Manaus. 2021. <https://t.co/6g4HHEAuNY> (accessed Jan 20, 2021).
- 10 Parag KV, Cowling BJ, Donnelly CA, et al. Deciphering early-warning signals of the elimination and resurgence potential of SARS-CoV-2 from limited data at multiple scales. *MedRxiv* 2020; published online Jan 5. <https://doi.org/10.1101/2020.11.23.20236968> (preprint).
- 11 Tassila S, Pybus O, França R, et al. Coronavirus prevalence in Brazilian Amazon and Sao Paulo city [data set]. Dryad 2020; published online Dec 8. <http://doi.org/10.5061/dryad.c59zw3r5n>.
- 12 Dan JM, Mateu J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; published online Jan 6. <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>.
- 13 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med* 2020; published online Dec 23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>.
- 14 ODS Atlas Amazonas. Inloco. Índice de Isolamento Social das cidades do Amazonas. Dados cedidos pela empresa Inloco. https://datastudio.google.com/s/o1rTqejYd_4 (accessed Jan 20, 2021).
- 15 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* 2021; published online Jan 4. <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021> (preprint).
- 16 Faria NR, Claro IM, Candido D, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological*, January, 2021. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586> (accessed Jan 20, 2021).
- 17 Rambaut A, Loman N, Pybus OG, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. *Virological*, December, 2020. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> (accessed Jan 20, 2021).
- 18 Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *MedRxiv* 2020; published online Dec 22. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640> (preprint).

19 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. *Virological*, Jan 18, 2021. <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596> (accessed Jan 20, 2021).

20 Naveca F, Nascimento V, Souza V, et al. Phylogenetic relationship of SARS-CoV-2 sequences from Amazonas with emerging Brazilian variants harboring mutations E484K and N501Y in the Spike protein. *Virological*, Jan 11, 2021. <https://virological.org/t/phylogenetic-relationship-of-sars-cov-2-sequences-from-amazonas-with-emerging-brazilian-variants-harboring-mutations-e484k-and-n501y-in-the-spike-protein/585> (accessed Jan 20, 2021).

21 Nonaka VCK, Franco MM, Gräf T, et al. Genomic evidence of a SARS-Cov-2 reinfection case with E484K spike mutation in Brazil. *Preprints 2021*; published online Jan 6. <https://doi.org/10.20944/preprints202101.0132.v1> (preprint).

22 Resende PC, Bezerra JF, Vasconcelos RHT, et al. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020. *Virological*, Jan 10, 2021. <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584> (accessed Jan 20, 2021).