

Interacción entre las variantes emergentes del SARS-CoV-2 y el control de la pandemia

Kathleen M. Neuzil, M.D., M.P.H.

University of Maryland School of Medicine, Baltimore

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMe2103931](https://doi.org/10.1056/NEJMe2103931), 5 de mayo, 2021.

El SARS-CoV-2 es un miembro de una familia diversa de virus de ARN envueltos y no segmentados. El ARN genómico del coronavirus es inusualmente grande, la ARN polimerasa es propensa a errores, y las mutaciones se acumulan con una frecuencia creciente durante las infecciones. Con la transmisión continua y la replicación viral sin control, surgirán mutaciones que le dan al virus una ventaja de aptitud. Una variante preocupante del SARS-CoV-2 tiene una o más mutaciones que confieren propiedades epidemiológicas, inmunológicas o patogénicas preocupantes.¹

Desde el comienzo de la pandemia, Sudáfrica ha sido un líder mundial en el uso de secuenciación genómica intensiva para identificar y rastrear mutaciones emergentes del SARS-CoV-2. Se ha planteado la hipótesis de que las mutaciones clave detectadas en la proteína de pico surgieron en condiciones de una replicación viral extensa y prolongada, y en la evolución intrahospitalaria.² La variante B.1.351, identificada por primera vez en Sudáfrica, ha mostrado evidencia de un aumento de la transmisibilidad, y de una reducción considerable de la neutralización con suero de convalecencia y post-vacunación, y disminuyó significativamente la neutralización por anticuerpos monoclonales.^{3,4}

Los investigadores ahora informan en el NEJM los resultados de 2 ensayos revisados por pares que evalúan la eficacia de 2 vacunas: una vacuna de vector de adenovirus de chimpancé de replicación deficiente (ChAdOx1 nCoV-19)⁵ y una vacuna de nanopartículas recombinantes con adyuvante (NVX-CoV2373)⁶, contra la variante B.1.351. Ambos ensayos incluyeron principalmente a adultos jóvenes con alta seropositividad al SARS-CoV-2 al ingresar al ensayo. Los ensayos se realizaron con un telón de fondo de altas tasas de ataque sintomático en el grupo placebo y una alta prevalencia de la variante B.1.351 entre las cepas secuenciadas. Ambos factores reflejaron la intensidad del brote en Sudáfrica a fines de 2020, por lo que estas vacunas se probaron en circunstancias epidemiológicas desafiantes similares. Sin embargo, los 2 ensayos difirieron con respecto a las poblaciones que se inscribieron y en los diseños de los ensayos y las definiciones de resultado, factores que socavan una comparación directa de los resultados.⁷

En el ensayo de Madhi y colegas,⁵ dos dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 no confirieron eficacia (estimación puntual, 10,4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -76,8 a 54,8) contra la enfermedad leve a moderada causada por la variante B.1.351 en participantes previamente seronegativos. No se identificaron casos graves de Covid-19, ni en el grupo de la vacuna, ni en el grupo de placebo, por lo que no se pudo determinar la eficacia contra ese importante criterio de valoración. Los autores enfatizan que, aunque las respuestas de los anticuerpos neutralizantes a la variante B.1.351 se redujeron sustancialmente, se conservaron las respuestas de células T ampliamente reactivas, lo que potencialmente ofrecería un mecanismo de protección contra la enfermedad grave. Sin embargo, la falta de eficacia contra la enfermedad no grave causada por la variante B.1.351 es decepcionante, porque la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 tiene características de almacenamiento y estabilidad muy favorables, puede ser producida por múltiples fabricantes mundiales para suministrar miles de millones de dosis y está posicionada para la distribución mundial de vacunas. Por lo tanto, esta vacuna sigue siendo una herramienta fundamental para el control de una pandemia sobre la base de la eficacia que se ha demostrado en otros entornos epidemiológicos.⁸ Los países deberán sopesar el alcance de las variantes del virus circulante entre otros factores, incluidos los eventos adversos raros, al considerar la elección de la vacuna.⁹

En el segundo ensayo, Shinde y colegas⁶ encontraron que dos dosis de la vacuna NVX-CoV2373 tenían una eficacia del 49,4% (IC del 95%, 6,1 a 72,8) contra el Covid-19 sintomático causado por la variante B.1.351. Un comunicado de prensa, que incluía datos adicionales de este ensayo, informó una alta eficacia contra la cepa original del Covid-19 y confirmó el hallazgo de una eficacia modesta contra el Covid-19 sintomático de la variante B.1.351. Además, el patrocinador del ensayo, Novavax, informó que los 5 casos de enfermedad grave que se observaron en el ensayo de Sudáfrica ocurrieron en el grupo de placebo.¹⁰ Aunque en el momento del ensayo, la vacuna NVX-CoV2373 no había recibido la aprobación regulatoria, los factores que incluyen el perfil de seguridad y eficacia, las condiciones de almacenamiento favorables y las asociaciones de fabricación global, también la convierten en una vacuna candidata atractiva para la distribución global.

En el momento de este informe, estaban disponibles públicamente los datos de otros 2 ensayos que incluían participantes de Sudáfrica. En el primero de estos ensayos, la vacuna recombinante, con un vector de adenovirus de replicación incompetente serotipo 26 SARS-CoV-2 (Ad26.COVS), mostró una eficacia significativa entre los participantes sudafricanos contra la enfermedad moderada a grave (64,0%; 95% IC, 41,2 a 78,7), con mayor eficacia contra la enfermedad grave a crítica (81,7%; IC del 95%, 46,2 a 95,4), cuando la variante B.1.351 fue la cepa circulante predominante.¹¹ En el segundo ensayo, que incluyó a 800 participantes en Sudáfrica, el uso de la vacuna de ARN mensajero BNT162b2 también mostró eficacia, sin casos de Covid-19 en el grupo de vacuna y con 9 casos en el grupo de placebo. De los 9 casos, se confirmó que 6 cepas eran del linaje B.1.351.¹²

El SARS-CoV-2 seguirá replicándose en los seres humanos, seguirán ocurriendo mutaciones y seguirán surgiendo variantes preocupantes. Desde una perspectiva de la salud pública, limitar la transmisión viral mediante el uso generalizado de vacunas, enmascaramiento, distanciamiento social y otras medidas de control reducirá las nuevas mutaciones virales. Los medicamentos antivirales eficaces (en particular aquellos con formulaciones orales) serían un complemento importante de las vacunas para tratar la enfermedad y reducir la diseminación viral prolongada y la acumulación de nuevas mutaciones virales.

Las evaluaciones de las vacunas contra las nuevas variantes serán más desafiantes en el futuro, a medida que los datos de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo se vuelvan menos comunes, debido a la mayor disponibilidad de vacunas. Es necesaria una agenda científica mundial que abarque una vigilancia genómica extensa, evaluaciones detalladas del "correlato de protección," y una vigilancia y secuenciación sólidas después de la introducción, para medir el efecto de las vacunas nuevas y actuales contra las variantes del SARS-CoV-2. Se están desarrollando y probando vacunas de segunda generación (incluidas las que se dirigen a cepas variantes específicas, cepas múltiples y antígenos distintos de las proteínas de pico). Si bien los plazos de producción más rápidos facilitarán la fabricación de nuevas vacunas, factores como la dificultad operativa de reemplazar las vacunas actuales por otras nuevas, la fabricación de vacunas regionales específicas, y la adición de dosis de refuerzo de una vacuna deben considerarse en el contexto de riesgo-beneficio.¹³

La aparición de cepas variantes, es posiblemente la mayor amenaza para el control de la pandemia del Covid-19. Un plan mundial coordinado, de prevención y control, es el único camino a seguir. Las inversiones globales en ciencia y tecnología de las vacunas deben ir acompañadas de inversiones en salud pública, vigilancia genómica y de enfermedades, e infraestructura de inmunización programática para mitigar los efectos de Covid-19 y futuras pandemias.

Referencias

1. Science Brief: emerging SARS-CoV-2 variants. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2021 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>).
2. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. Nature 2021 March 9 (Epub ahead of print).
3. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. February 12, 2021 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428137v3>). preprint.
4. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. Cell 2021 February 23 (Epub ahead of print).
5. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2102214.
6. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2103055.
7. Rapaka RR, Hammershaimb EA, Neuzil KM. Are some COVID vaccines better than others? Interpreting and comparing estimates of efficacy in trials of COVID-19 vaccines. Clin Infect Dis 2021 March 6 (Epub ahead of print).
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2021; 397: 99-111.
9. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>).
10. Novavax and Takeda finalize license agreement for Novavax' COVID-19 vaccine candidate in Japan, Takeda initiates phase 1/2 trial in Japan. Novavax. February 26, 2021 (<https://ir.novavax.com/node/15611/pdf>).
11. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2101544.
12. Pfizer and BioNTech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to six months following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study. Pfizer, New York, April 1, 2021 (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>) (press release).
13. Ortiz JR, Robertson J, Hsu JS, et al. The potential effects of deploying SARS-CoV-2 vaccines on cold storage capacity and immunization workload in countries of the WHO African Region. Vaccine 2021; 39: 2165-76

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)