

# LAS VACUNAS RESISTEN EL PRIMER ASALTO CONTRA LAS VARIANTES

Los pinchazos frente al SARS-CoV-2 están funcionando con una eficacia cuyo alcance aún no se puede cuantificar con exactitud. No obstante, algo que deberíamos haber aprendido es que no podemos confiarnos, ni relajarnos a la hora de establecer barreras a la circulación del virus

POR SONIA MORENO/J. R. ZÁRATE INFOGRAFÍA DINA SÁNCHEZ

**C**OMO EN LOS CÓMIC DE MARVEL, en el universo de los virus los mutantes son protagonistas. Para estos patógenos la mutación es parte natural de su ciclo de vida. Cuando el coronavirus SARS-CoV-2 infecta a una célula, se replica generando copias que a veces pueden no ser fieles al original y presentar alguna variación; aunque normalmente no suponen un gran cambio en sus capacidades, es posible

que surja alguna que les dé ventajas. Ocurrió con la variante B.1.1.7, identificada por primera vez en Reino Unido. Al incorporarse la mutación D614G a la proteína S coronavírica, el virus podía colonizar con más facilidad las células del pulmón y resultó más transmisible, hasta convertirse en la variante hegemónica en Europa.

La pregunta que todos nos hacemos es si las mutaciones que se conocen del coronavirus le permiten escapar de las vacunas. La respuesta corta es que no. Pero la realidad no suele encajar bien con enunciados tan simples: algunas variantes pueden ponérselo más difícil a determinadas vacunas de la covid y mientras el virus siga circulando por el mundo existe el riesgo de que aparezca alguna que complique aún más la inmunización. De ahí que

cuanto antes nos vacunemos todos (literalmente), menos oportunidades daremos a un enemigo en constante evolución.

Para el virólogo y profesor de Microbiología en la Universidad CEU San Pablo (Madrid) Estanislao Nistal, "los virus son las mejores máquinas darwinianas". Pero las ventajas adaptativas que pueden adquirir mediante ese proceso selectivo "no incluyen necesariamente una capacidad de escapar mejor a la respuesta inmune. Hay otras funciones en el virus que favorecen su adaptación; por ejemplo, que pueda unirse mejor al receptor celular, que se replique con más facilidad en el aparato respiratorio superior o que cuente con un ciclo de replicación más corto. El SARS-CoV-2 todavía no ha cambiado tan sustancialmente como para ser capaz de

evadir la respuesta inmune que producen las vacunas. Y tampoco acumula una cantidad preocupante de mutaciones".

El bioinformático de IrsiCaixa Marc Noguera-Julian coincide: "Es un virus lento, lo que no significa que no se mueva, pero fija un par de mutaciones al mes, que es mucho menos que el nivel de mutabilidad que tiene el virus de la gripe o aún menos que el del VIH; este tiene una mutabilidad cien veces mayor que el de la gripe, e incluso evoluciona dentro de la misma persona. Comparados con el SARS-CoV-2, son virus que juegan en ligas diferentes". Lo sabe bien este científico pues durante años ha seguido la pista de las mutaciones del VIH. Con la pandemia ha creado, junto a otros investigadores, la plataforma CovidTag que permite observar la evolución

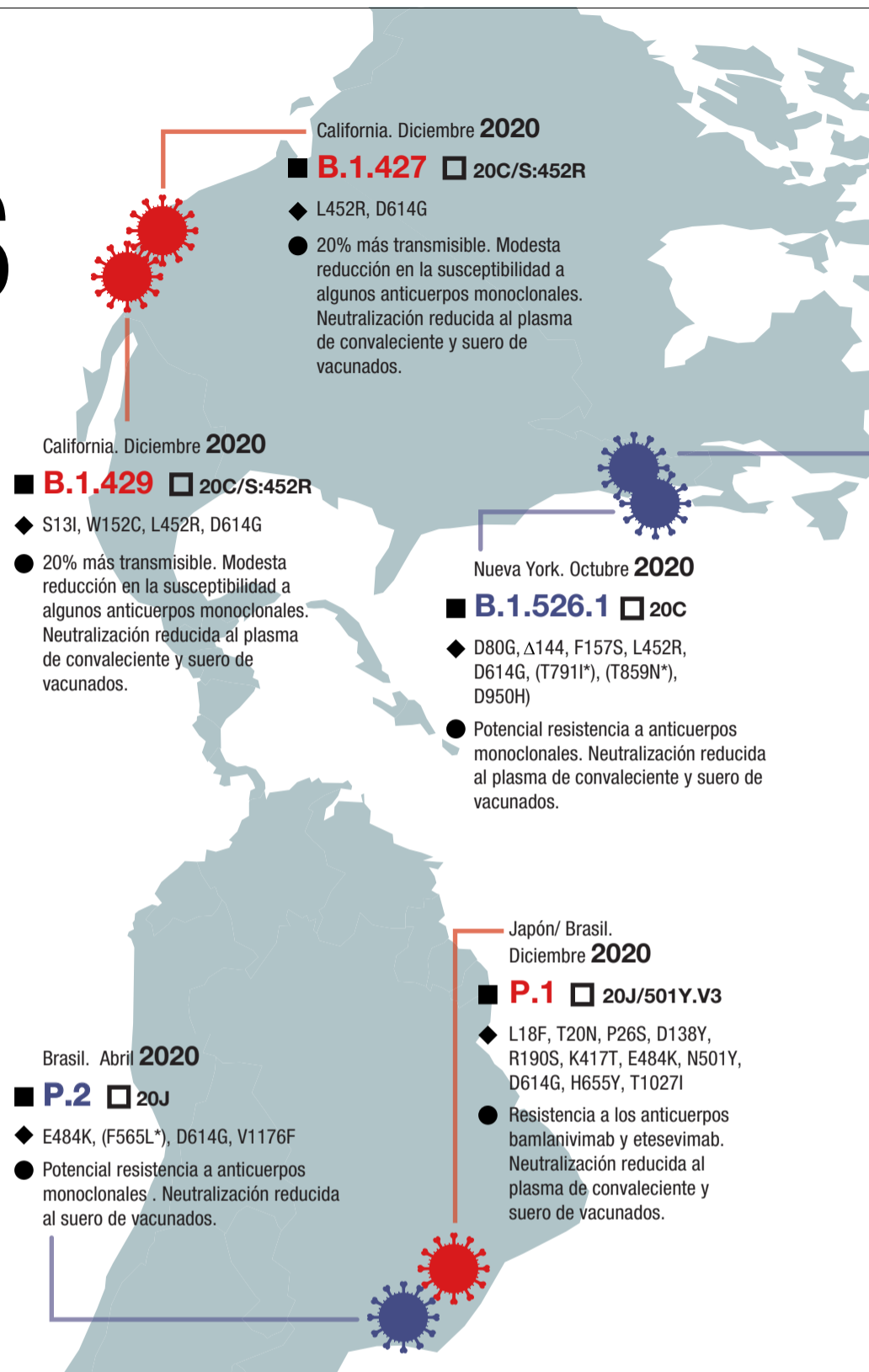
de las variantes del SARS-CoV-2 en España, a partir de la información aportada por la base de datos de GISAID.

"Desde el inicio de la pandemia hasta ahora se han secuenciado en España más de 20.000 muestras de SARS-CoV-2", explica Noguera-Julian. "En total, las variantes del coronavirus en circulación tienen unas 25-30 mutaciones de media, que se han generado en cuestión de 14 meses. Y por ahora ninguna de ellas parece que sea un problema para las vacunas. Siguen funcionando", afirma el científico haciendo suyo el mensaje de las principales agencias de control de la pandemia.

Sin ir muy lejos, la oficina regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Europa aseguró recientemente que las vacunas frente al SARS-CoV-2

que se han aprobado son eficaces frente a "todas las variantes". No obstante, el director regional de la OMS para Europa, Hans Henri Kluge, apeló a la prudencia y reconoció que la organización sigue atenta a la evolución de las variantes preocupantes.

En especial, se sigue a la detectada por primera vez en Kent (Reino Unido), llamada B.1.1.7 con la farragosa nomenclatura de PANGO lineages, y que el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y su homónimo estadounidense (CDC) consideran variante de preocupación o VOC. Para el ECDC también son VOC la B.1.1.7 que incorpora la mutación E484K; la identificada por primera vez en Sudáfrica B.1.351, y la P.1, detectada originalmente en unos viajeros en Japón procedentes del Amazonas. Ade- ●●●



**LINAJES DEL  
CORONAVIRUS  
QUE HAN DADO  
LA VUELTA AL  
MUNDO**

**LINAJE PANGO**

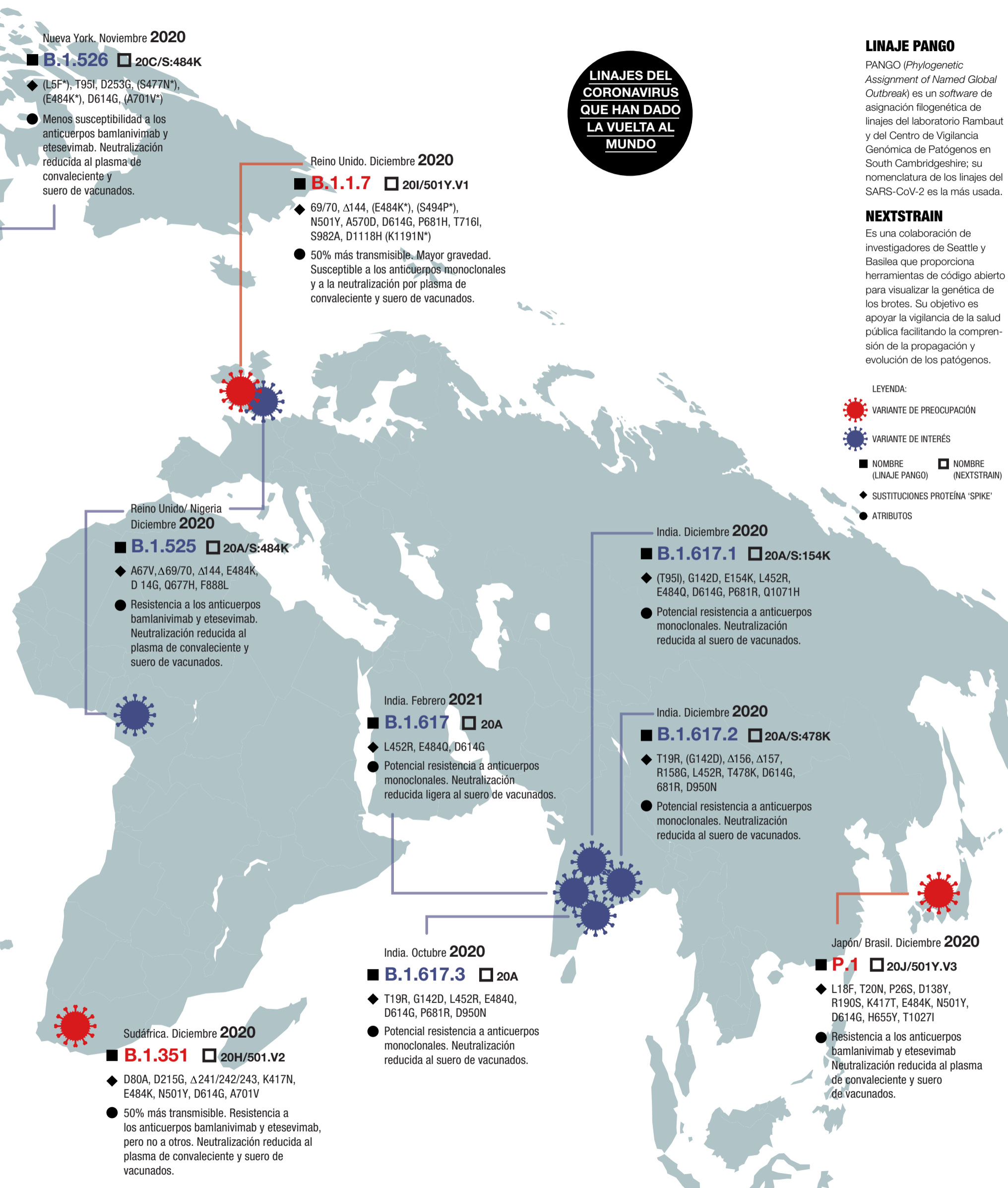
PANGO (*Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak*) es un software de asignación filogenética de linajes del laboratorio Rambaut y del Centro de Vigilancia Genómica de Patógenos en South Cambridgeshire; su nomenclatura de los linajes del SARS-CoV-2 es la más usada.

**NEXTSTRAIN**

Es una colaboración de investigadores de Seattle y Basilea que proporciona herramientas de código abierto para visualizar la genética de los brotes. Su objetivo es apoyar la vigilancia de la salud pública facilitando la comprensión de la propagación y evolución de los patógenos.

LEYENDA:

-  VARIANTE DE PREOCUPACIÓN
-  VARIANTE DE INTERÉS
-  NOMBRE (LINAJE PANGO)
-  NOMBRE (NEXTSTRAIN)
-  SUSTITUCIONES PROTEÍNA 'SPIKE'
-  ATRIBUTOS



Nueva York. Noviembre 2020

■ **B.1.526** □ 20C/S:484K

◆ (L5F\*), T95I, D253G, (S477N\*), (E484K\*), D614G, (A701V\*)

● Menos susceptibilidad a los anticuerpos bamlanivimab y etesevimab. Neutralización reducida al plasma de convaleciente y suero de vacunados.

Reino Unido. Diciembre 2020

■ **B.1.1.7** □ 20I/501Y.V1

◆ 69/70, Δ144, (E484K\*), (S494P\*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N\*)

● 50% más transmisible. Mayor gravedad. Susceptible a los anticuerpos monoclonales y a la neutralización por plasma de convaleciente y suero de vacunados.

Reino Unido/ Nigeria. Diciembre 2020

■ **B.1.525** □ 20A/S:484K

◆ A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D14G, Q677H, F888L

● Resistencia a los anticuerpos bamlanivimab y etesevimab. Neutralización reducida al plasma de convaleciente y suero de vacunados.

India. Diciembre 2020

■ **B.1.617.1** □ 20A/S:154K

◆ (T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H

● Potencial resistencia a anticuerpos monoclonales. Neutralización reducida al suero de vacunados.

India. Febrero 2021

■ **B.1.617** □ 20A

◆ L452R, E484Q, D614G

● Potencial resistencia a anticuerpos monoclonales. Neutralización reducida ligera al suero de vacunados.

India. Diciembre 2020

■ **B.1.617.2** □ 20A/S:478K

◆ T19R, (G142D), Δ156, Δ157, R158G, L452R, T478K, D614G, 681R, D950N

● Potencial resistencia a anticuerpos monoclonales. Neutralización reducida al suero de vacunados.

India. Octubre 2020

■ **B.1.617.3** □ 20A

◆ T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N

● Potencial resistencia a anticuerpos monoclonales. Neutralización reducida al suero de vacunados.

Sudáfrica. Diciembre 2020

■ **B.1.351** □ 20H/501.V2

◆ D80A, D215G, Δ241/242/243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V

● 50% más transmisible. Resistencia a los anticuerpos bamlanivimab y etesevimab, pero no a otros. Neutralización reducida al plasma de convaleciente y suero de vacunados.

Japón/ Brasil. Diciembre 2020

■ **P.1** □ 20J/501Y.V3

◆ L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I

● Resistencia a los anticuerpos bamlanivimab y etesevimab. Neutralización reducida al plasma de convaleciente y suero de vacunados.

más, acaba de añadir a esta lista de preocupaciones el subtipo de la variante india B.1.617.2. El CDC completa la suya con las californianas B.1.427 y B.1.429. En los últimos meses, esas variantes están siendo empujadas hacia la extinción por la B.1.1.7, que ahora es la más común en todo Estados Unidos. Lo dicho, puro darwinismo.

Estos linajes presentan mutaciones en el gen de la proteína Spike (S), lo que influye en cómo entran en las células, a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), y puesto que el dominio de unión al receptor (también conocido por las siglas inglesas RBD) de la proteína S es el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes y que todas las vacunas aprobadas expresan esa proteína del virus, las mutaciones en S y en su RBD pueden potencialmente poner en aprietos la efectividad de la vacuna y favorecer la transmisibilidad del virus.

#### MUTACIONES DE ESCAPE.

Un reciente análisis en *Clinical Microbiology and Infection*, realizado por microbiólogos del Centro de Enfermedades Infecciosas Emergentes de Ginebra, en Suiza, destaca la mutación N501Y –compartida por la atemorizante terna de B.1.1.7; P.1 y B.1.351–, que probablemente aumenta la transmisibilidad, y la mutación E484K, por disminuir la unión de los anticuerpos neutralizantes, “lo que conduce a un escape inmune parcial, favorece las reinfecciones y disminuye la eficacia *in vitro* de algunas terapias con anticuerpos o vacunas”.

Y un equipo de matemáticos de la Universidad Estatal de Michigan propone, a modo de hipótesis, que las mutaciones en RBD que pueden simultáneamente hacer que el SARS-CoV-2 sea más infeccioso y alterar los anticuerpos existentes, las llamadas mutaciones de escape de vacunas, representarán una amenaza inminente para las vacunas actuales.

Lo cierto es que los linajes B.1.1.7, P.1 y B.1.351, con su retahíla de mutaciones, exhiben una capacidad mayor de transmisibilidad, en especial la B.1.1.7. Sin embargo, los temores no parecen estar confirmándose y los datos obtenidos en vida real de países con altas tasas de vacunación son alentadores. Este mes se publi-

caron en *The Lancet* los resultados de un estudio llevado a cabo en Israel sobre miles de personas que recibieron la vacuna de Pfizer-BioNTech entre enero y abril, cuando el virus B.1.1.7 ya era predominante: había una protección del 97% o más frente a la covid grave.

Otro trabajo, comunicado en *The New England Journal of Medicine*, concluyó también una protección de al menos el 90% de la enfermedad grave, tras revisar información de más de 265.000 personas vacunadas con la pauta completa en Qatar, donde casi la mitad de casos se deben a la variante británica y la otra mitad, a la sudafricana.

Menos positivos son los resultados obtenidos con la vacuna de Oxford-AstraZeneca. Un estudio publicado la semana pasada en *The New England* indica que las dos dosis de la vacuna de vector de adenovirus de chimpancé no confieren eficacia (se estima en el 10,4%) contra la enfermedad leve a moderada causada por la variante B.1.351. Con todo, no se identificaron casos graves de covid-19 ni en el grupo de la vacuna ni en el grupo de placebo. Los autores exponen que, aunque la respuesta de los anticuerpos neutralizantes a la variante B.1.351 se redujo sustancialmente, se conservaron las respuestas de los linfocitos T, lo que potencialmente ofrecería un mecanismo de protección contra la enfermedad grave. “La falta de eficacia contra la enfermedad no grave causada por la variante B.1.351 es decepcionante”, reconocía en un editorial al respecto la vacunóloga

Kathleen Neuzil, “porque la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 tiene características de estabilidad y almacenamiento muy favorables, puede ser producida por varios fabricantes mundiales para suministrar miles de millones de dosis y está bien posicionada para la distribución mundial de vacunas”, concluye la directora del Centro para el Desarrollo de Vacunas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland.

Otra vacuna de adenovirus autorizada, desarrollada por Janssen, sí parece ofrecer protección frente a la variante sudafricana. Con una sola dosis, la eficacia alcanza el 80% para la enfermedad grave. También protege, aunque menos, la vacuna de nanopartículas

## EN GENERAL, LAS VACUNAS DISPONIBLES SIGUEN REDUCIENDO CON ALTA EFICACIA LA ENFERMEDAD GRAVE Y MORTALIDAD POR COVID-19

## MUTACIONES PRESENTES EN LA PROTEÍNA S Y SU DOMINIO RBD SON LAS QUE PUEDEN PONER EN APRIETOS A LAS INMUNIZACIONES

## TODAVÍA NO SE TIENEN DATOS FENOMÉNICOS SOBRE CUÁNTO DURARÁ LA INMUNIDAD GENERADA POR LA VACUNACIÓN

## RADAR GLOBAL DEL SARS-COV-2

El rastreo exhaustivo de las variantes es la única forma de evitar que un viraje de la pandemia nos pille desprevenidos. En España, el consorcio de investigación de la epidemiología del SARS-CoV-2, SEqCOVID, ha aunado, bajo la batuta de Iñaki Comas (Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC), el esfuerzo de hospitales, así como de laboratorios de genómica y salud pública para seguir la pista a este enemigo en continuo movimiento. El consorcio SEqCOVID, unido a secuencias depositadas por otras instituciones, ha permitido colocar a España como el segundo país europeo y cuarto del mundo en número de secuencias generadas del virus. En Europa, Reino Unido ha sido líder en este tipo de investigaciones. Hace unos días, el primer ministro británico Boris Johnson anunció que en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) preparan un “radar de pandemia global” para identificar variantes emergentes de SARS-CoV-2 y rastrear eventuales enfermedades que puedan surgir en todo el mundo. La idea es que el “radar” esté listo y funcionando a través de una red de centros de vigilancia antes de finales de 2021. Fuera de los países desarrollados, la secuenciación de variantes del coronavirus en el mundo es desigual. El bioinformático de IrsiCaixa Marc Noguera considera que depende mucho del país y dentro de ellos, de la región. “En África, por ejemplo, a este nivel sabemos poco de lo que está pasando, no muchos países allí tienen la capacidad para secuenciar de forma generalizada. Mi sensación es que también depende mucho del momento y, en cierta manera, del peso mediático”.

recombinantes con adyuvante de Novavax (NVX-CoV2373). En *The New England*, otro estudio reporta, tras analizar a más de 6.000 voluntarios en Sudáfrica, que las dos dosis de esa vacuna evitan un 49,4% de covid sintomática causada por B.1.351.

#### EL FANTASMA DE LAS REINFECCIONES.

La variante P.1 es otra de las que ha levantado importantes sospechas sobre la efectividad de las vacunas. La ciudad de Manaus, en el norte de Brasil, se ha convertido en un laboratorio sobre el que investigar no ya en una variante concreta, sino en el fenómeno de la reinfección y en la posibilidad de alcanzar la inmunidad de grupo sin la vacunación.

Tras una primera ola coronavírica, un estudio de seroprevalencia estableció la presencia de anticuerpos en un 76% de la población, pero a principios de 2021 la ciudad era sacudida de nuevo por un brusco aumento de hospitalizaciones y muertes por covid en la ciudad de Manaus. Un equipo de científicos dirigido por Ester Sabino, profesora de Enfermedades Infecciosas en la Universidad de Sao Paulo, lo achacó a la nueva variante, P.1 –que se extendió por todo Brasil y provocó la ola de infecciones más letal del país hasta la fecha–, y estableció que aumentaba de 1,2 a 1,9 veces el riesgo de mortalidad frente a linajes anteriores; no obstante, no llegó a ser taxativo sobre la virulencia de la variante, pues el sistema sanitario brasileño había colapsado y, por tanto, comprometido la atención a los enfermos. Estos científicos sí llegaron a la conclusión de que P.1 es entre 1,7 y 2,4 veces más transmisible, y que puede evadir entre el 21 y el 46% de la inmunidad conferida por una infección previa con cepas previamente circulantes. Así, de 100 personas previamente infectadas con el SARS-CoV-2 de Wuhan, entre 21 y 46 de ellas podrían volver a infectarse si se exponen a la P.1.

Lo reafirman en otro trabajo más reciente, aún no revisado por pares, donde examinan los niveles de anticuerpos en 240 donantes de sangre que no fueron vacunados contra la covid-19 y donaban sangre con regularidad. De los que habían sido infectados, el 16,9% fue por la P.1, lo que les hace sospechar que esto sería

más común de lo que se ha detectado a través de la vigilancia epidemiológica, molecular y genómica tradicional de casos clínicos. También confirma la teoría de que la inmunidad colectiva a través de la infección natural es imposible.

Las reinfecciones son una prueba evidente de la capacidad del virus para eludir la inmunidad adquirida con otras variantes anteriores. No obstante, en un reciente estudio que aparece en el repositorio de *preprints MedRxiv*, llevado a cabo por epidemiólogos del King's College de Londres, se destaca en el análisis de poblaciones vacunadas en Reino Unido “la reducción de la carga y la duración de los síntomas en los infectados después de la vacunación”.

En otro exhaustivo análisis de la variante de California publicado en *Cell*, al comparar el efecto neutralizante de los anticuerpos de sangre de vacunados o de personas que previamente se habían infectado con una forma no mutada de SARS-CoV-2, descubrieron que los anticuerpos de los pacientes vacunados tenían un mayor grado de neutralización. “Nuestros resultados envían un mensaje muy potente de que, incluso si ya ha tenido covid-19, es posible que no esté necesariamente protegido contra la reinfección por esa variante. Sin embargo, las vacunas parecen proteger contra ella”, dice el inmunólogo Raul Andino, uno de los investigadores de la Universidad de California en San Francisco que llevó a cabo este estudio.

En otros estudios *in vitro* con suero de personas que recibieron vacunas de ARNm también hay datos que invitan a pensar que protegen frente a P.1, si bien se disminuye algo la capacidad de neutralización de los anticuerpos con respecto a cepas iniciales. Sobre la vacuna de AstraZeneca aún no hay datos concretos, mientras que la de monodosis de Janssen ha mostrado una eficacia del 51% en un estudio reciente.

La semana pasada el Fondo Ruso de Inversión Directa (RDIF) hizo público en un comunicado los resultados de un estudio realizado por el Instituto de Virología Dr. José María Vanello de la Universidad Nacional de Córdoba, en Argentina. El trabajo confirma la efectividad neutralizante de la vacuna del Instituto Ga-

maleya *Sputnik V* contra la cepa brasileña, así como una alta respuesta inmune en los vacunados.

El linaje P.1 cuenta en su haber con 17 mutaciones identificadas, incluido un trío en la proteína S coronavírica (K417T, E484K y N501Y) que se ha asociado con una mayor capacidad para unirse al receptor ACE2, la famosa puerta por la que el SARS-CoV-2 entra en la célula humana.

La presencia de variantes como N501Y en B.1.351 también parece explicar en experimentos de laboratorio cierta habilidad para eludir los anticuerpos producidos por las vacunas que están en la sangre de personas inmunizadas. Sin embargo, los expertos advierten de que la acción de los anticuerpos neutralizantes es solo una parte de todo el proceso inmunitario que generan las vacunas.

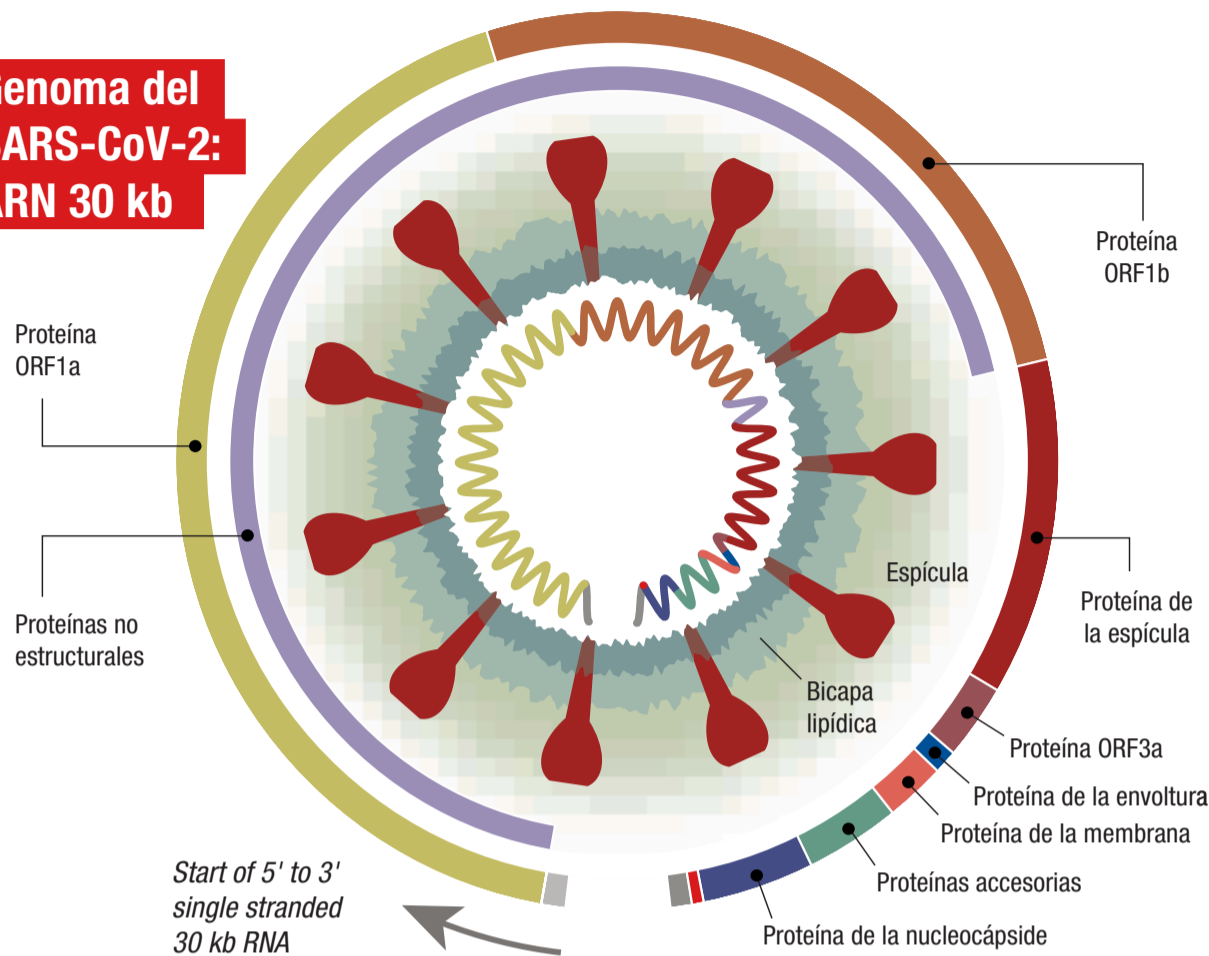
“Cuando un estudio concluye que hay una reducción de la protección de determinada vacuna ante una variante lo que se está midiendo es la cantidad de anticuerpos que neutralizan al virus y dejan de funcionar frente a esa variante. La mutación E484K, o intercambio por el que se reemplaza el amino ácido glutámico (E) por una lisina (K) en la posición 484, causa un impacto significativo, pero no determinante en la eficacia de los anticuerpos neutralizantes”, expone Nistal.

**MUCHO MÁS QUE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES.**

“Esta mutación presente en variantes como B.1.351 o P.1 permite evadir parcialmente ciertos anticuerpos neutralizantes presentes en el suero de personas vacunadas. Frente a ellas se ha visto una reducción de la neutralización de un 40-60%, pero cuantificado en personas vacunadas con niveles de anticuerpos muy elevados. El número porcentual de caída puede parecer alto, pero no implica que su protección frente al virus haya caído tanto, al estar hablando de niveles exponenciales en la inducción de anticuerpos cuando nos vacunamos. De hecho, hay estudios que prueban que las personas que están vacunadas todavía tienen capacidad de protegerse frente a esas variantes, incluso aunque el virus sea capaz de escaparse a ciertos anticuerpos neutralizantes”.

Eso se explica porque en la respuesta inmunitaria,

**Genoma del SARS-CoV-2: ARN 30 kb**



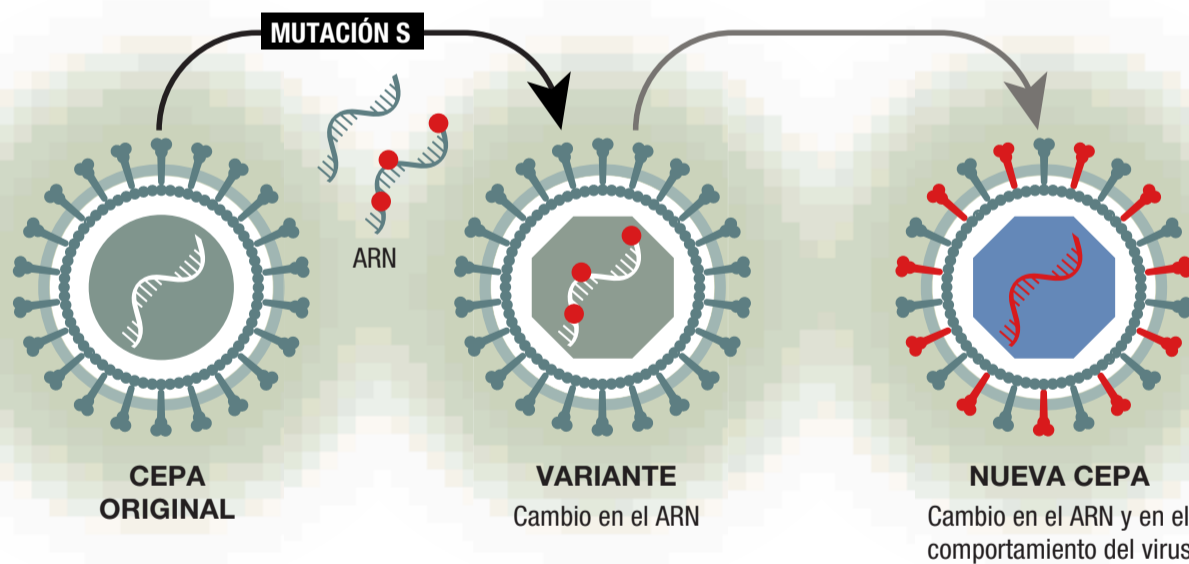
dos mutaciones concretas en la proteína S (la E484Q y la L452R), pero es un término que debería evitarse porque presenta muchas más mutaciones. De todas las mutaciones, las que preocupan son las que se encuentran en las posiciones 484, 452 y 681 de la proteína S. Las dos primeras se sitúan en la zona de unión al receptor (RBD), mientras que la tercera se localiza cerca del sitio de división de la furina de la proteína. Por eso se cree que podrían afectar a la interacción del virus con la célula”.

A la variante B.1.61 se le achaca la oleada de casos de covid-19 que comenzaron en el estado indio de Maharashtra, desde donde se han extendido por toda la India y empiezan a propagarse a otros países. Ya ha dado la cara en al menos 26 estados de los 53 que conforman la región europea de la OMS, sobre todo por viajes internacionales, aunque también se ha reportado transmisión comunitaria. Es el caso de Reino Unido, el país, aparte de la India, donde se han confirmado más casos de B.1.617 y de su subtipo B.1.617.2, que allí se considera ya una variante de preocupación.

La pasada semana se registró un aumento en más del 160% de los casos por ese subtipo, según recogió *The British Medical Journal*, a partir de datos facilitados por el organismo público sanitario *Public Health England* (PHE). En un informe del 12 de mayo, un comité asesor del gobierno del Reino Unido reconoció, a partir de un modelo de estimación, que existe una “posibilidad realista” de que B.1.617.2 sea un 50% más transmisible que B.1.1.7. Tal predicción le parece “totalmente plausible” a la directora del consorcio *COVID-19 Genomics UK* Sharon Peacock. En un comentario a *Nature*, la microbióloga afirma que el aumento en B.1.617.2 no está dando lugar a un crecimiento significativo en el número total de casos en el Reino Unido, que sigue siendo mucho más bajo que durante la ola más reciente del país, en enero. No obstante, los contagios que se están produciendo se hacen cada vez con más frecuencia con esta variante india. “Lo que estamos viendo aquí es un reemplazo de linaje”.

El PHE británico también ha publicado en un *preprint* reciente que las vacunas contra la covid-19 de

**Diferencias entre una nueva variante y una nueva cepa**



los anticuerpos no lo son todo, recuerda el virólogo. Además, su papel “va más allá de la capacidad de neutralización del virus. Al igual que las células T, los anticuerpos pueden ayudar a detectar y marcar células infectadas para que las engullan los macrófagos (opsonización) o para ser destruidas mediante el sistema del complemento. Los anticuerpos también pueden activar a los linfocitos NK para que esos *asesinos* destruyan las células anómalas del organismo o unirse a

antígenos de la superficie celular aglutinando así a las células infectadas y evitando el avance del patógeno. Y también está la inmunidad celular, ejercida por los linfocitos T”.

En un nuevo estudio, científicos de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Hong Kong han revelado que la mayoría de los epítomos de linfocitos T que se sabe que se dirigen a la infección natural no se ven aparentemente afectados por las variantes actuales del SARS-CoV-2. “En con-

traste con las respuestas de anticuerpos que se ha demostrado que se ven afectadas por variantes, nuestro análisis sugiere que las respuestas de las células T pueden ser relativamente sólidas, asumiendo que las respuestas a las vacunas imitan a las de la infección natural”, afirma Matthew McKay, codirector del trabajo que aparece en *Cell Reports Medicine*.

**LINAJE DE TRES CABEZAS.**

La última variante (de momento) en copar titulares,

B.1.617, se detectó por primera vez en India en octubre del 2020. Su secuenciación ha mostrado que en realidad hay tres subtipos (B.1.617.1, B.1.617.2, y B.1.617.3), con variedad genética y diferente distribución geográfica.

El catedrático de Microbiología de la Universidad de Navarra Ignacio López-Goñi la describe así en *The Conversation*: “Presenta 13 mutaciones que resultan en cambios de aminoácidos. Se ha descrito como un ‘doble mutante’ para referirse a

Pfizer-BioNTech y Oxford-AstraZeneca son efectivas frente a B.1.617.2, ofreciendo un 88% y un 60% de protección cada una, después de completar la pauta de dos dosis. La protección baja un poco con respecto a la variante B.1.1.7 (del 93 y 66%, respectivamente) tras las dos dosis, pero esa diferencia es muy acusada con la primera dosis de ambas vacunas (resultados de protección del 51,1% al 33,5%, según la variante). De ahí que estos expertos enfatizan la necesidad de completar las dos dosis en los grupos vulnerables.

#### PECADO ORIGINAL ANTIGÉNICO.

¿Cuánto durará la respuesta inmune de las vacunas? En Reino Unido acaban de iniciar un estudio sobre esa dosis de "refuerzo", con vistas a posibles revacunaciones en invierno. No obstante, apunta Nistal, "todavía es pronto para saberlo. Aún no tenemos una forma de medir la inmunidad generada por la vacuna que cuantifique si va a proteger lo suficiente a determinadas personas de la enfermedad grave y si serán de nuevo vulnerables ante el virus; por ejemplo, las personas de más edad, cuyo sistema inmunitario suele funcionar peor. Esto se podrá empezar a saber en la medida que se conozca el impacto de las reinfecciones y si se reportan casos de reinfección comunes o de enfermedad severa entre aquellas personas que han participado en los ensayos de las vacunas en lugares donde la covid tiene una alta incidencia (Brasil, Sudáfrica). Al menos durante ocho meses se ha visto que las reinfecciones sintomáticas son pocas y, en general, la enfermedad cuando se produce en los vacunados o que han pasado una primera infección, suele ser leve".

Una investigación en *Nature Medicine*, llevada a cabo por un equipo de la Universidad de Nueva Gales del Sur, en Sídney puede ayudar a disipar estas dudas, al aportar una clave para relacionar las dos variables que se emplean hoy para medir si una vacuna funciona: inmunogenicidad y eficacia, de forma que a partir del nivel de anticuerpos conocido en laboratorio podría confirmarse una respuesta inmunitaria protectora en el mundo real.

Y existe otro fenómeno que en el caso del coronavirus invita al optimismo: el

pecado original antigénico. "La primera exposición a una vacuna determina el grado de respuesta y la variedad de linfocitos B y T que tendremos frente a ese agente infeccioso el resto de nuestras vidas. Nuestro sistema inmune queda condicionado por la primera exposición. En la gripe, por ejemplo, un virus muy cambiante, vemos que el pecado original antigénico condiciona que, transcurridos unos años, no respondamos tan bien a exposiciones pasadas. Sin embargo, en los coronavirus, pensamos que este condicionamiento podría ser positivo, por su menor ritmo evolutivo en comparación con otros virus como el VIH o el de la gripe. Al no variar tanto, nos adaptaríamos mejor a sus posibles cambios".

Para este científico, "un riesgo que hay que vigilar es el hecho de que los coronavirus infectan a diversos animales, incluidos los domésticos. Se sabe que el coronavirus OC43 humano y bovino (infecta a terneros provocando una enfermedad intestinal) tiene una conexión evolutiva y también una conexión con un coronavirus en las alpacas y otro en ciervos, donde cada uno de los coronavirus respectivos siguen su propia ruta evolutiva. Ese salto entre especies en potencia puede causar una futura zoonosis animal-humano. Eso sí que supondría un cambio antigénico en la proteína S. Es difícil que ocurra, pero ya ha pasado con otro virus, también con coronavirus".

Por ello, de cara al futuro, Nistal considera que "deberíamos replantearnos que no se puede tratar a la salud humana como un compartimento estanco. Convivimos con los animales y también nos influye la salud del ecosistema, como ya sabemos por el concepto de salud global, también denominado *One Health*".

Nistal aboga por que tras vacunar a los seres humanos, "podríamos crear una barrera importante al vacunar a los animales que conviven con nosotros y son susceptibles del coronavirus", y recuerda que se ha hecho con éxito al vacunar a pollos frente a la gripe H7N9 (que circuló en 2003) en países asiáticos. "También como protección de la gripe aviar se está combinando la vacuna frente al virus de la enfermedad de Newcastle y el virus de la gripe aviar H5N1".



LINAJE B.1617. Vacunación del coronavirus a una niña en Bangalore, India, país que hace frente a una grave ola por covid.

## EL BAJO RITMO DE VACUNACIÓN TRABA EL CONDE PANDEMIA

Mientras contamos el número de dosis de vacunas puestas por comunidades autónomas, no deberíamos olvidar que la tasa de inmunización en la otra punta del globo nos afecta directamente. Esto es un pandemia

POR SONIA MORENO/J.R.ZÁRATE FOTO EFE

A LA CARRERA POR DESARROLLAR la vacuna contra el SARS-CoV-2 le ha seguido la de vacunar a la población de forma masiva. Del éxito de la vacunación global dependerá el poder dejar atrás a la pandemia, como recuerdan una y otra vez los epidemiólogos, pues el impacto positivo de las inmunizaciones que ya se está viendo en países como Israel, Estados Unidos o Reino Unido —con casi la mitad de toda su población vacunada— puede verse comprometido si la covid no se desacelera al mismo ritmo en otras partes del mundo.

Las vacunas utilizadas en otros países parecen estar resistiendo también la prueba fuego de las variantes. La vacuna del laboratorio indio Bharat Biotech denominada *Covaxin* (una vacuna inactivada de virión completo) sor-

tea a la variante B.1.617 en los experimentos de laboratorio realizados por un equipo indio del Instituto Nacional de Virología del Consejo de Investigación Médica nacional.

#### DIEZ VACUNAS 'MADE IN CHINA'.

*Covaxin* se está administrando ampliamente en la India tras su aprobación para uso de emergencia el pasado enero. Es similar a la también inactivada *Coronavac*, promovida por la compañía china Sinovac. Esta es una de las diez vacunas desarrolladas en China que, según informa la OMS, han llegado a la fase más avanzada de ensayo clínico. De estas, cinco han recibido la autorización de emergencia, entre ellas la vacuna de CanSino Biologicals, que utiliza un vector de adenovirus humano con una sola dosis, así

como la vacuna de subunidad proteica producida por la compañía Anhui Zhifei Longcom. La vacuna *Coronavac* es de la que se tienen más datos publicados. Los estudios se llevaron a cabo en China, Filipinas, Indonesia, Brasil, Chile y Turquía.

En abril, se publicaron los resultados del ensayo en fase 3 de Brasil sobre más de 12.000 profesionales sanitarios. El trabajo reveló una eficacia frente a la covid sintomática de cualquier gravedad del 50% y en el caso de la covid grave, del 100% al compararse frente al grupo placebo, con un buen perfil de reactividad y seguridad.

Al igual que la india *Covaxin*, esta vacuna de tecnología clásica también parece mantener su eficacia inmunizadora frente a la variante brasileña. Brasil ha administrado *Coronavac* como parte de su campaña de vacunación. Los investigadores sabían que alcanzaba "una eficacia de 50% y 84% contra covid-19 leve y moderada, respectivamente", según se había comprobado en un ensayo antes de la aparición de P.1.

Junto a la de Sinovac, la vacuna desarrollada por la compañía estatal Sinopharm aporta la mayoría de las dosis administradas en China, donde se ha inmunizado ya a 243 millones de personas. La de Sinopharm fue una de las primeras vacunas en

conseguir la autorización completa, de la mano de las aprobaciones por las agencias reguladoras en Emiratos Árabes Unidos y Bahrein.

#### LA INICIATIVA COVAX, EN APRIETOS.

Las vacunas chinas han permitido iniciar las campañas de inmunización contra la covid en muchos lugares del mundo, como Brasil, Turquía y Chile, donde aportan un 80-90% de las dosis administradas, según informa *Nature*.

De hecho, ambas están aprobadas en 45 países, lo que da una idea del peso de estos fármacos en la inmunización global, en un momento en que la iniciativa orquestada por la OMS para el Acceso global a las vacunas covid-19 (COVAX) no atraviesa por sus mejores momentos.

Esta plataforma, en la que participan varias agencias y organismos internacionales para garantizar un acceso equitativo a las vacunas en todo el mundo, se ha visto afectada por la crisis sanitaria de la India, país que iba a contribuir con mil millones de dosis de su vacuna *Covishield*, el nombre que recibe la molécula de Oxford-AstraZeneca que produce el Instituto Serum indio a través de un acuerdo de transferencia de tecnología. Mientras, llegan con cuentagotas las entregas de otras vacunas incluidas en la lista de la OMS, como la de Pfizer.