

# COVID-19: LO QUE DEBEMOS SABER DE LAS VARIANTES

F. ALEJANDRO SÁNCHEZ FLORES

Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos

Ha transcurrido más de un año del inicio de la pandemia y durante este tiempo, hemos aprendido mucho acerca de la enfermedad COVID-19 y del virus SARS-CoV-2 que la provoca. El mayor avance ha sido el desarrollo de varias vacunas que ya se encuentran listas para uso de emergencia en varios países. Sin embargo, aún existe preocupación a nivel mundial debido a que, por un lado, las vacunas siguen en la Fase 3 de su evaluación y existe un desconocimiento en cuanto a la seguridad y efectividad de las vacunas. Por otro lado, la aparición de una nueva variante del virus que se ha esparcido rápidamente en Inglaterra, preocupa mucho tanto a la población en general como a la comunidad científica. Sin embargo, ante el temor es necesario contar con los conocimientos necesarios que nos permitan evaluar la situación y el riesgo, para tomar las mejores decisiones que abonen a la erradicación del virus. En esta entrega, abordaremos el tema de la vacuna de Pfizer y su aplicación, además de la nueva variante B.1.177, que debemos saber de ella y las razones por las cuales debemos permanecer alerta pero no caer en la paranoia ni tampoco en minimizar los riesgos.

## ¿UNA O DOS DOSIS?

Todas las vacunas tienen que pasar por rigurosas pruebas clínicas, donde se determina la dosis, la vía de administración, toxicidad y efectos secundarios con la finalidad de evaluar su seguridad y finalmente su efectividad. Normalmente estas fases tardan años en completarse, pero dada las circunstancias actuales, se ha acelerado el proceso gracias a una importante inversión monetaria sin precedentes donde tanto la iniciativa privada como los gobiernos, han aportado grandes cantidades de dinero y facilidades para cumplir la meta. Un ejemplo de esto es el programa "Operation Warp Speed" del Departamento de Salud y Servicios Humanos del gobierno de Estados Unidos de América. El objetivo principal del programa es que para enero del 2021 se puedan tener disponibles en el mundo, más de 300 millones de dosis de vacunas seguras y eficaces.

Recientemente, la vacuna BNT162b2 (Figura 1) conocida comúnmente como la vacuna de la empresa Pfizer-BioNTech, ha sido aceptada para uso de emer-

gencia sanitaria en varios países del mundo, entre ellos México. Sin embargo, como ya se ha comentado en ésta y otras entregas de esta columna, el mayor reto después de desarrollar cualquier vacuna para COVID-19, es poderla producir a una escala que permita satisfacer la demanda mundial, así como planear que dicha producción se realice en lugares estratégicos para que su distribución sea rápida. A estos elementos, les tenemos que sumar que los costos y tiempos de producción sean también bajos, pero sin sacrificar la calidad de la vacuna. Todo esto en un contexto global donde tener estas vacunas es parte de la esperanza de cortar con la transmisión del virus, sobre todo en lugares donde las tasas de nuevos casos no disminuyen y los índices de mortalidad son altos. En particular, la vacuna de Pfizer tiene la necesidad de ser resguardada en *ultracongelación* que implica rangos de temperatura entre -80 y -70 °C, con lo cual se dificulta la logística y distribución de la vacuna. Aunque la vacuna se conserve a estas temperaturas, la caducidad de la misma es de solo 15 días. Conservar la cadena de frío de ultracongelación es algo sumamente caro y difícil, por lo que solo un número reducido de dosis podrían ser distribuidas a diferentes lugares del mundo, sobre todo cuando se tengan que recorrer grandes distancias.

Después de analizar los resultados de la fase 1 y 2, así como aquellos preliminares de la fase 3, se ha determinado que la vacuna después de ser administrada en una concentración de 30 microgramos por dosis, aplicando *dos dosis separadas por 21 días*, se obtiene una eficacia por arriba del 90%. Sin embargo, recientemente ha circulado por el mundo la idea de retrasar la administración de la segunda dosis, con la finalidad de poder tener un mayor número de vacunados. A pesar de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una recomendación textual "*se requieren dos dosis de la vacuna (Pfizer) en un lapso de 21 a 28 días*", en varios países se ha sugerido postergar más allá de los 28 días la administración de la segunda dosis.

Si analizamos las evidencias disponibles para las fases clínicas hasta ahora realizadas, vemos que los mismos desarrolladores de la vacuna reportan que a partir de la primera dosis, se puede observar una eficacia del 52.4% y solo 10 días después vemos un incremento a 86.7%. Al aplicar la segunda dosis, se observa una eficacia del 90.5% y considerando todos los datos en grupos de diferentes edades (16-55 años; mayores de 55 años y mayores de 65 años) se concluye que se tiene una eficacia global del 95%. Por lo tanto, es necesario seguir las recomendaciones y a pesar de que la OMS diga que es posible tener un retraso de una semana en la aplicación de la segunda dosis, el

postergarla más tiempo podría poner en riesgo el proceso de inmunidad del individuo. Para esto, podemos revisar rápidamente como se calcula la efectividad de una vacuna.

## EFICACIA DE UNA VACUNA

En todas las pruebas clínicas, la eficiencia de la vacuna se calcula comparando los resultados de un grupo al cual se le administró la vacuna contra otro al que no. Cabe mencionar que en estos estudios ninguno de los pacientes sabe si le fue administrada la vacuna o un *placebo*, el cual puede ser desde agua o todos los elementos presentes en la vacuna pero que no generan inmunidad. Otro concepto muy importante es que la eficacia no es igual a la *eficiencia*. Para efectos prácticos, la eficacia tiene que ver con que tan bien funciona la vacuna, en un grupo "reducido" de personas, en ciertas condiciones y con variables controladas. La eficiencia la podemos evaluar (en retrospectiva) solo en grupos muy grandes de poblaciones muy diversas. Para evaluar la eficacia de una vacuna (Figura 2) es necesario calcular la proporción de personas que contraen la enfermedad, en los grupos donde se aplico la vacuna y en aquellos donde solo el placebo. Además de evaluar la salud de los participantes en estas pruebas clínicas, es necesario realizar muchos estudios de laboratorio muy costosos para poder evaluar desde la seguridad de la vacuna, hasta los detalles finos de la respuesta inmune, como lo son la producción de anticuerpos, el tipo de células que se están generando y si las señales bioquímicas dentro del cuerpo son las necesarias para erradicar a un patógeno. Por lo tanto, la fase 3 donde se evalúan todas estas cosas, suele ser un proceso tardado y muy caro, que requiere de dar seguimiento durante mucho tiempo a los participantes.

ron 95 personas, la eficacia de la vacuna (VE) será igual a  $(95-5/95) \times 100\% = 94.74\%$  de eficacia. Es por esto que entre mas grandes sean los grupos, los valores e intervalos de confianza serán mucho mejores y los resultados serán más representativos. Existen muchos factores que pueden explicar que haya habido individuos que recibieron la vacuna y aún así se infectaron, así como aquellos que no recibieron la vacuna, pero tampoco contrajeron la enfermedad. En ambos casos, es muy difícil encontrar dichos factores por lo que no son considerados en la eficiencia, pero en muchos casos pueden ser parte de los objetivos de evaluación de la vacuna y son estudiados más adelante en el estudio. Las vacunas siempre deben ser evaluadas en poblaciones que se encuentren en riesgo. No tendría sentido realizar la prueba en un lugar donde cierta enfermedad no esta circulando o no puede ser contraída, pero en el caso de COVID-19 y México, los mejores lugares para realizar la prueba son aquellos donde la frecuencia de la enfermedad es muy alta como la Ciudad de México y lugares con alta densidad poblacional. Finalmente, es importante decir que, a los participantes en las pruebas, además de su consentimiento, se les pide llevar una vida normal. En nuestra situación, una vida normal no implica suspender las medidas de sana distancia, uso de cubrebocas e higiene extrema.

## DIFERENCIAS ENTRE UNA VARIANTE Y CEPA VIRAL

Uno de los factores que podrían afectar el funcionamiento de una vacuna dirigida a virus, sería la aparición de una nueva *cepa* de este virus. Por lo tanto, es importante entender la diferencia entre *cepa* y *variante*. Posiblemente la diferencia mas importante es que una nueva *cepa* es capaz de escapar a la respuesta inmune que se genera al recuperarse uno de la

$$VE = \frac{ARU - ARV}{ARU} \times 100\%$$

▲ FIGURA 2. FÓRMULA para el cálculo de la eficacia de una vacuna (VE). ARU = Tasa de ataque de personas no vacunadas; tasa de ataque de personas vacunadas. Tomada de: [https://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine\\_efficacy](https://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine_efficacy)

Por poner algunos números en la fórmula de la Figura 2, si tenemos un grupo de 100 personas que recibieron la vacuna de los cuales 5 personas contrajeron la enfermedad, el valor de ARV será de 5, mientras que si en otro grupo de 100 personas que no recibieron la vacuna se enferma-

enfermedad que produce el virus o bien, de la inmunidad conferida por la vacuna dirigida contra el patógeno. Esta propiedad de no ser detectado o cualquier cambio en la enfermedad que produce, esta generado por cambios en su información genética. Cuando las evidencias demues-

### Referencias

- > <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report>
- > <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>
- > <https://www.hhs.gov/sites/default/files/fact-sheet-operation-w>
- > <https://virological.org/t/mutations-arising-in-sars-cov-2-spike-o>
- > [https://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine\\_efficacy](https://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine_efficacy)
- > <https://virological.org/t/mutations-arising-in-sars-cov-2-spike-o>
- > <https://www-nature-com/articles/s41586-020-2814-7>



# Y VACUNAS EN MÉXICO

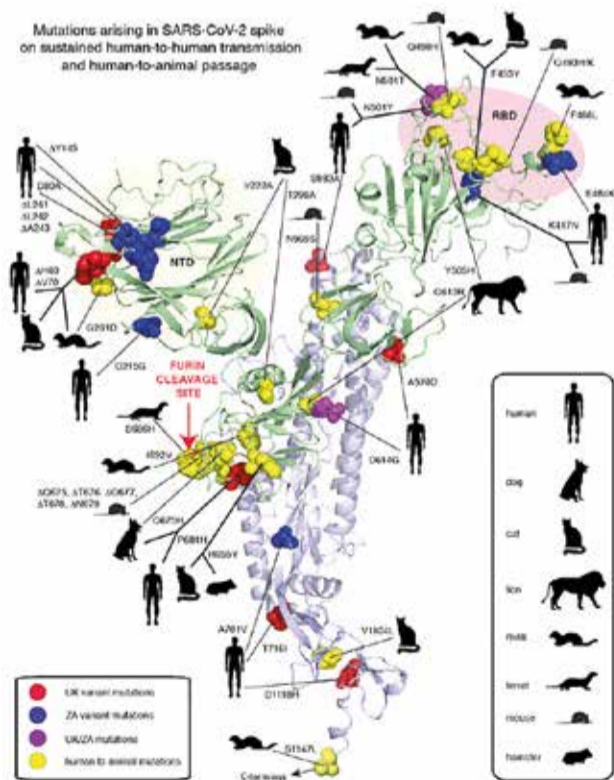
tran que hay una clara asociación entre los cambios en la información genética del virus, las características de la enfermedad que produce y cambios en sus proteínas estructurales o funcionales, se le puede llamar una nueva cepa. El proceso por el cual los virus ganan cambios, es debido a mutaciones en su información genética y son completamente aleatorios. No hay una intencionalidad de ganar estos cambios, simplemente suceden y si confieren alguna ventaja, entonces esa mutación se conserva y la veremos con mayor frecuencia en la población. En el caso del SARS-CoV-2, se han registrado muchas variantes o mutaciones a lo largo de esta pandemia. Muchos de esos cambios han distribuido de manera diferente en el mundo y algunos de esos cambios son mas frecuentes en algunas poblaciones humanas que en otras. Así es como se da origen a variantes o linajes que se establecen por razones que a veces son desconocidas. También, puede suceder que dichas variantes o linajes desaparecen o simplemente ya no se observan en las muestras recientemente analizadas. Actualmente, existen 5 grandes linajes (A, B, B.1, B.1.1, B.1.177), que surgieron del virus que inicialmente se registró en Wuhan, China. Una de las mutaciones que se observa con gran frecuencia y de la que se ha podido reunir evidencia experimental para explicar su expansión en el mundo, es la D614G y pertenece al linaje B.1. Lo que significa la nomenclatura de esta mutación es que en la posición 614 de la proteína de la espiga (spike) del virus, que usa para unirse al receptor ACE2 de las células humanas. Dicho cambio esta asociado a una mayor transmisión debido a que existen experimentos que demuestran que el virus con esta mutación puede reproducirse más rápido en las mucosas del tracto respiratorio alto. Por lo tanto, al reproducirse más en dicho tejido, un estornudo o tosido podría expulsar una mayor cantidad de virus y por lo tanto, le confiere una ventaja para transmitirse. No obstante, no se observa que esta mutación esté asociada directamente a una mayor severidad de la enfermedad o incluso mortalidad. Algunos cambios, se han detectado en muestras del virus obtenidas de animales como gatos, leones o visones, con lo cual se tiene una idea de cuales son las mutaciones que le permiten al virus invadir a otras especies, pero no necesariamente regresar a infectarnos. Estos cambios son tan determinantes que solo se



**FIGURA 1. IMAGEN** de un vial de la vacuna BNT162b2 de la empresa Pfizer/BioNTech. Se pueden apreciar en la etiqueta, las instrucciones de uso y precauciones a tomar. Tomada de: [https://en.wikipedia.org/wiki/Tozinameran#/media/File:Covid19\\_vaccine\\_biontech\\_pfizer\\_3.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Tozinameran#/media/File:Covid19_vaccine_biontech_pfizer_3.jpg)

observan en las muestras obtenidos de dichos animales, pero sabemos que provienen de los linajes que se observan en humanos. En la Figura 3 se muestra un mapa de las variantes y cambios en la proteína de la espiga de SARS-CoV-2 y en que animal o región se han observado.

El más reciente de estos 5 linajes ha llamado la atención del mundo dado que se ha empezado a detectar con una alta frecuencia, principalmente en el Reino Unido, pero también se empieza a observar en otras partes del mundo. La “variante del Reino Unido” o B.1.177 no solo tiene la mutación D614G sino otros cambios en la proteína de la espiga. Algunos de estos cambios como el N501Y habían sido observados anteriormente en muestras reportadas de Sudáfrica, pero llama la atención que en la del Reino Unido se presentan nuevos cambios y una rápida dispersión del virus que empezó en Londres, se extendió por el sur de Inglaterra y ahora se empieza a ob-



**FIGURA 3. MAPA** de mutaciones en la proteína de la espiga de SARS-CoV-2. En rojo están aquellos cambios observados en el Reino Unido, en azul los cambios observados en Sudáfrica, en morado los cambios en ambos países y en amarillo, los cambios en animales con respecto a los del virus de humano. UK=Reino Unido; ZA=Sudáfrica. FURIN CLEAVAGE SITE=Sitio de corte de Furina Tomada de: <https://virological.org/t/mutations-arising-in-sars-cov-2-spike-on-sustained-human-to-human-transmission-and-human-to-animal-passage/578/1>

servar en otros lugares de Europa y el mundo. Además, llama la atención de que dicho linaje ha acumulado 17 cambios y en toda la pandemia no se había observado una acumulación de cambios tan grande. Esto es inesperado porque la tasa de mutación del virus es muy baja, por lo que las hipótesis de que el virus haya salido de algún otro animal, algún paciente inmunosuprimido o incluso a raíz de tratamientos con sueros de pacientes recuperados, están en el aire en espera de evidencias que las puedan refutar o comprobar.

## VARIANTES, CEPAS Y VACUNAS

En el caso particular de la variante del Reino Unido, si bien muchas de las mutaciones ya se habían observado anteriormente, es la primera vez que se observan todas juntas y no es posible saber su efecto en conjunto. Al estar localizadas en la proteína de la espiga, se teme que puedan ayudar al virus a escapar del sistema inmune. Por ejemplo, se ha visto que la pérdida de los aminoácidos en las posiciones 69 y 70, le pueden conferir al virus ventajas. Hasta ahora, no hay ninguna evidencia de que esta combinación de mutaciones afecte el reconocimiento de los anticuerpos producidos ya sea por alguna de las vacunas en desarrollo o incluso, de los anticuerpos que genera alguien que se ha recuperado de tener COVID-19. Sin embargo, es necesaria una vigilancia constante para verificar que estos cambios que se observan no le permitan al virus escapar de la respuesta inmune, con lo que podríamos considerar que es una nueva cepa. Hasta el momento, los casos de reinfección que se han observado, son debido a que la producción de anticuerpos y la respuesta inmune decae a los 2 o 4 meses. Esto nos dice que recuperarse de una infección de SARS-CoV-2 no genera una respuesta inmune duradera, con lo cual la vacuna cobra una mayor importancia.

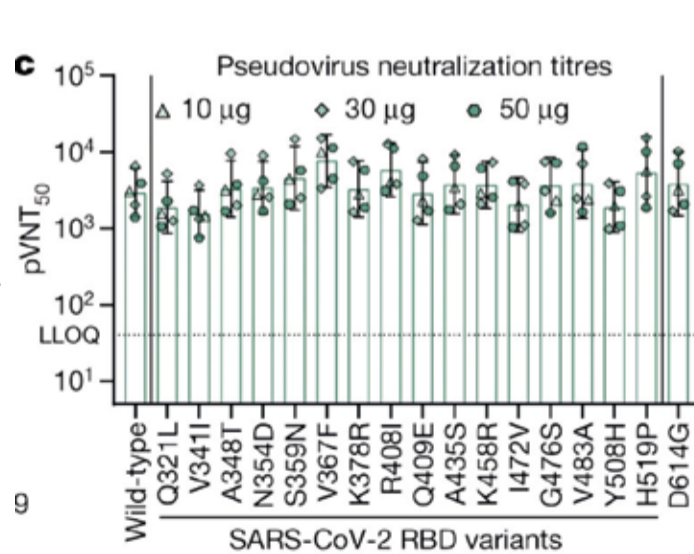
En los experimentos realizados para la fase 1 y 2 de la vacuna de Pfizer, se hicieron las pruebas de cómo fue la respuesta inmune de los pacientes, donde evaluaron la producción de anticuerpos y su capacidad de neutralizar diferentes variantes en la proteína de la espiga del virus. Como se puede observar en la Figura 4, incluso al probar diferentes concentraciones de las vacunas, la producción de anticuerpos y su capacidad de neutralizar a diferentes

variantes del virus que fueron simulados con partículas de “pseudovirus”. Estos pseudovirus son simplemente células que expresan la proteína de la espiga ya sea con diferentes variantes o bien, la “original” (Wild-Type) con la cual se realizó el diseño de la vacuna. Aunque es una prueba indirecta, es lo poco que sabemos con respecto a que las vacunas no se ven afectadas por la presencia de variantes.

La lógica detrás del éxito de la respuesta inmune generada por la vacuna, es que los anticuerpos que producimos contra un patógeno, reconocen más de un lugar e incluso aun con los cambios generados, aunque el reconocimiento baje, el sistema inmune es capaz de mejorar los anticuerpos para reconocer al cambio. Sin embargo, hay que vigilar las variantes que puedan seguir surgiendo y en el peor de los casos, nos permitirán en un futuro mejorar las vacunas.

Finalmente, es importante que en México se sigan los protocolos de vacunación al pie de la letra. Aumentar el número de vacunados podrá considerarse cuando la distribución y compra de vacunas lo permitan. Modificar el protocolo significa agregar una variable más a la ecuación, donde ya existen otros factores que pueden disminuir el éxito de la vacuna como la ruptura de la cadena de frío, una mala aplicación o manipulación de la misma. También existe el riesgo de una menor eficacia en la población mexicana o cualquier otro factor no considerado, pero eso es justo lo que se está estudiando en la Fase 3 que se está realizando en estos momentos en nuestro país. Además, no debemos escatimar en gastos para tener una buena campaña de vacunación y mucho menos dejar otras medidas que han demostrado ser efectivas como el confinamiento, uso de cubrebocas, sana distancia e higiene. Estas medidas deberán seguir utilizándose aún después de vacunados para tener una mayor oportunidad de erradicar al virus.

*Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.*



**FIGURA 4. TÍTULOS** neutralizantes de anticuerpos contra partículas pseudovirales. Las barras representan la concentración de anticuerpos y la línea describe el límite de cuantificación (LLOQ). En todos los casos, los anticuerpos extraídos del suero de participantes tratados con diferentes concentraciones de la vacuna, son capaces de neutralizar a los pseudovirus, siendo 30µg, la concentración que presenta mejores títulos neutralizantes. Tomada de: <https://www-nature-com/articles/s41586-020-2814-7>

### › Ligas de interés

- › <http://www.acmor.org/articulo/covid19-casi-un-ano-del-inicio-de-la-pandemia-tercera-parte>
- › <https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-who/who-recommends-two-doses-of-pfizer-covid-19-vaccine-within-21-28-days-idUKKBN29A26M?edition-redirect=uk>

[comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](#)

[arp-speed.pdf](#)  
[n-sustained-human-to-human-transmission-and-human-to-animal-passage/578](#)

[n-sustained-human-to-human-transmission-and-human-to-animal-passage/578](#)