

Este trabajo está bajo licencia [CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)© 2 por Quiroga, Rodrigo

Informe técnico - Variante Ómicron – 07/12/2021

Por: Quiroga,Rodrigo

Filiación: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. . Instituto de Investigaciones en Físico – Química de Córdoba (INFIQC); Argentina.

Filiación: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Teórica y Computacional; Argentina.

Informe técnico - Variante Ómicron - 07/12/2021

Dr. Rodrigo Quiroga. Bioquímico, Doctor en Ciencias Químicas,
Investigador CONICET, Docente de la Facultad de Ciencias
Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba

Resumen ejecutivo

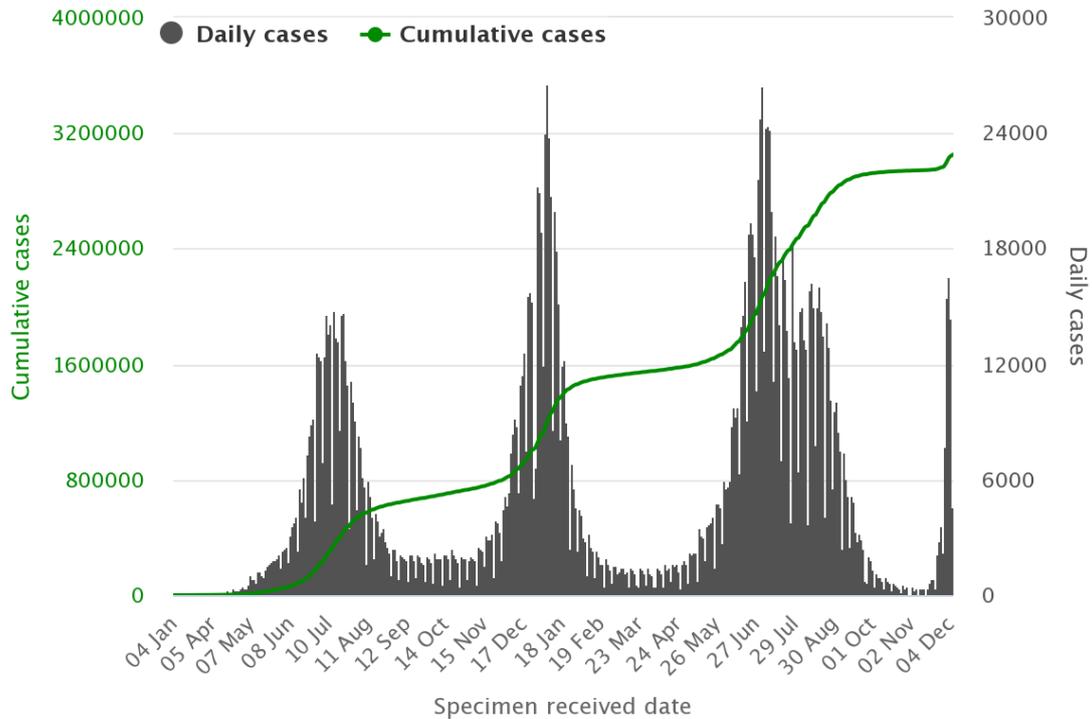
- Ómicron se está propagando rápidamente en Sudáfrica, pero también hay crecimiento exponencial y transmisión comunitaria en países con altas tasas de vacunación como Reino Unido y Dinamarca.
- La velocidad de crecimiento de casos por Ómicron en Sudáfrica, Reino Unido y Dinamarca es muy alta y muy similar entre estos países, con un tiempo de duplicación de aproximadamente 3 días.
- La alta transmisibilidad de Ómicron probablemente se explica por un importante nivel de evasión inmune, combinado con un R_0 intermedio entre la variante Delta y las variantes que circularon en 2020. Evidencia experimental preliminar detectó una disminución de la capacidad neutralizante de plasma de vacunados de 40 veces en comparación con la variante D614G. La efectividad de 2 dosis de vacunas para prevenir infección por Ómicron sería muy inferior que para cualquier otra variante conocida, y puede estimarse en 30% (IC75 15-50%), aunque la protección otorgada por personas con dosis refuerzo podría ser significativamente mayor.
- Ómicron podría producir una ola de contagios similar o superior a la de Gamma/Lambda en 2021, y a diferencia de lo ocurrido con Delta, no parecería ser controlable sólo mediante vacunación. Una gran cantidad de casos, aún con vacunación, podría desbordar el sistema de salud.
- Será importante implementar vigilancia por PCR Ómicron-específica, más sensible, rápida y económica que el secuenciamiento. Será clave el rastreo y aislamiento de casos positivos y sus contactos.
- Adicionalmente a la continuidad de la campaña de vacunación, parece absolutamente necesario demorar la circulación de Ómicron mediante el aislamiento obligatorio de todas las personas que ingresen al país, durante un mínimo de 5 días post-arribo, con requisito de test negativo para finalizar dicho aislamiento, que también debería aplicar a convivientes.

Origen de datos e información

Toda la información contenida en este informe es de elaboración propia en base a datos del National Institute for Communicable Diseases de Sudáfrica, extraído de informes y dashboards provistos por el mismo, o del South Africa COVID-19 Modelling Consortium, salvo que se explicita un origen diferente.

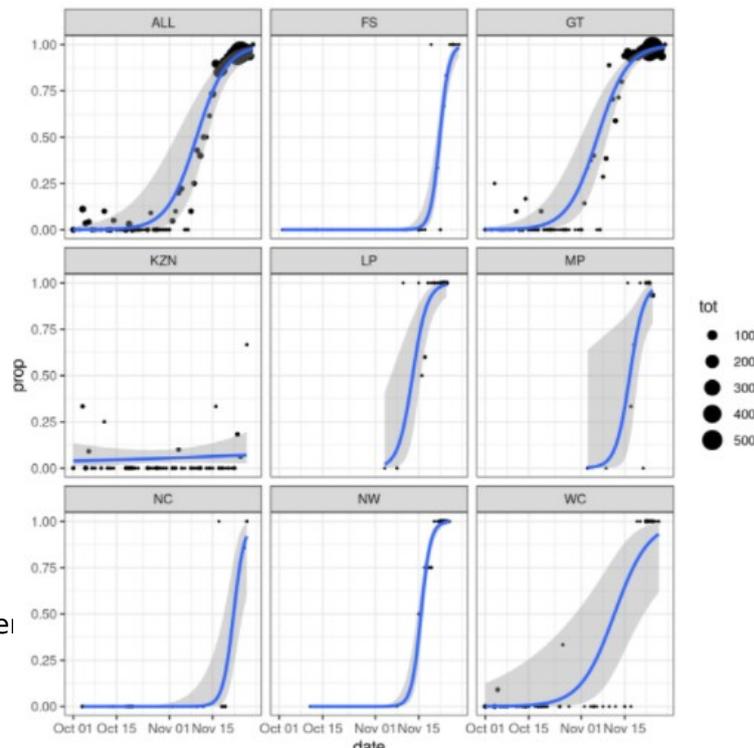
Aumento de casos y hospitalizaciones en la provincia de Gauteng, Sudáfrica

La provincia de Gauteng, como toda Sudáfrica, ha sufrido olas periódicas de casos, cada una causada por una variante novedosa. La segunda ola debida a la variante Beta (que no circuló demasiado a nivel internacional, probablemente debido a su baja transmisibilidad), la tercera debido a Delta y esta cuarta y última ola debido a la variante Ómicron (B.1.1.529).

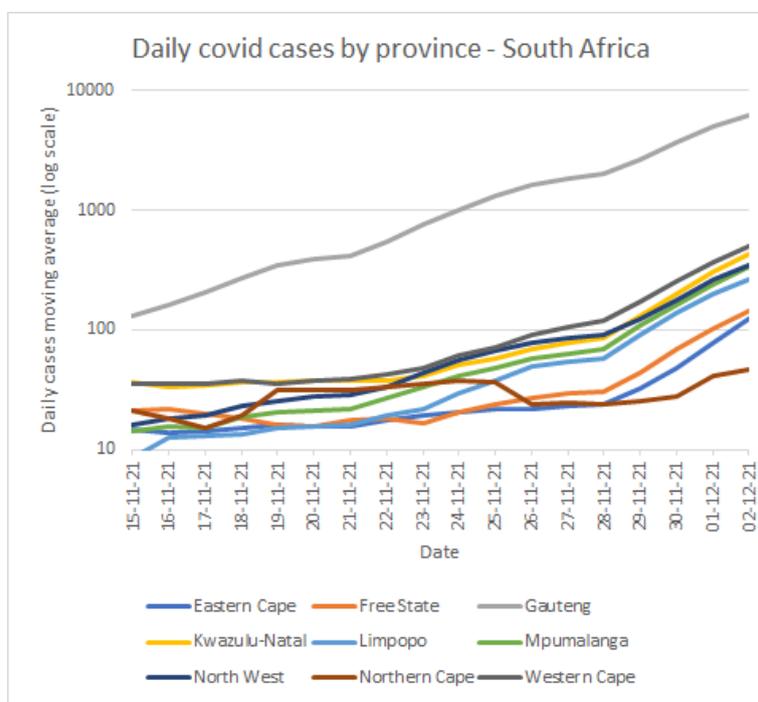


Highcharts.com

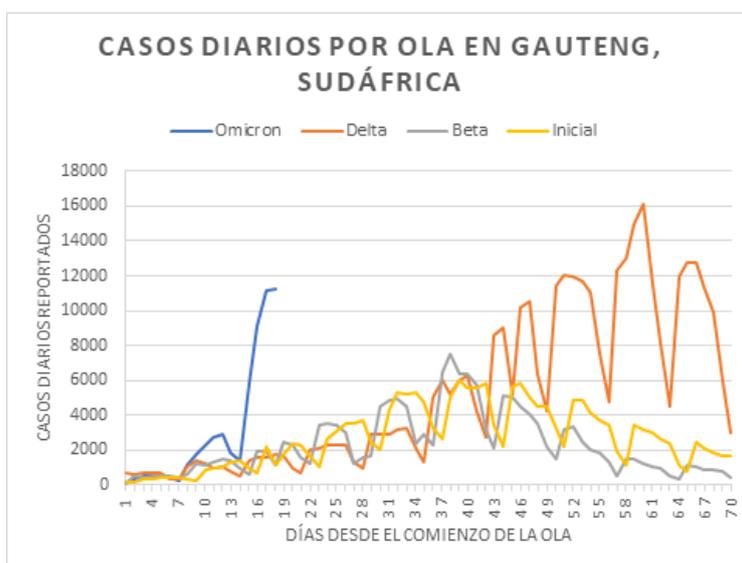
Una estimación de la circulación de Ómicron por SGTF (S-gene target failure, lo cual implica PCR negativo para gen S debido a la delección 69-70), estima que Ómicron ya representa aproximadamente el 100% de los casos en casi todas las provincias de Sudáfrica [1].



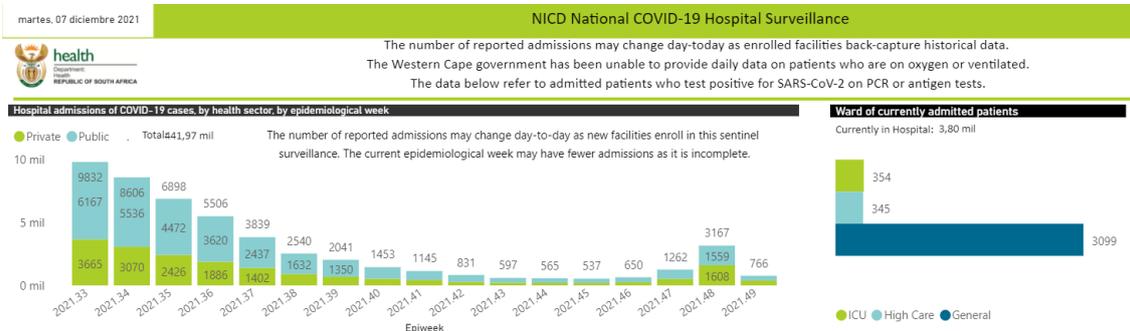
En las últimas dos semanas se observa un aumento extremadamente rápido de los casos reportados en todas las provincias de Sudáfrica, con probable circulación inicial de esta variante en Gauteng, donde el número de casos comenzó a aumentar primero, y que mayor número de casos tiene al día de hoy. Observar la pendiente casi idéntica en todas las provincias, lo cual en un gráfico semi-log de casos diarios indica similar velocidad de propagación.



La velocidad de crecimiento de casos por la variante Ómicron es muy superior a la observada para las primeras tres olas de contagios en Gauteng. Desde el día que se superaron los 250 casos, la ola inicial demoró 40 días en superar los 6000 casos diarios, Beta 38 días, Delta 40 días y Ómicron sólo 14 días.



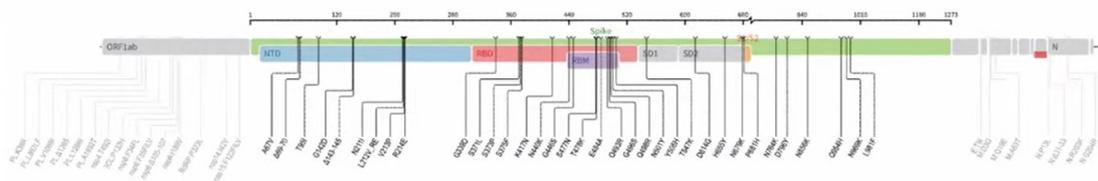
También se observa un aumento significativo del número de pacientes hospitalizados por Covid-19 en Sudáfrica, quintuplicándose entre la semana epidemiológica 46 y 48, con datos de la semana 48 y 49 aún incompletos.



Evasión inmune de la variante Ómicron

Los Dres. Tulio de Oliveira y Richard Lessells resumieron el posible efecto de las múltiples mutaciones que contiene Ómicron (32 de ellas en la proteína espiga o Spike):

B.1.1.529 – potential impact of mutations



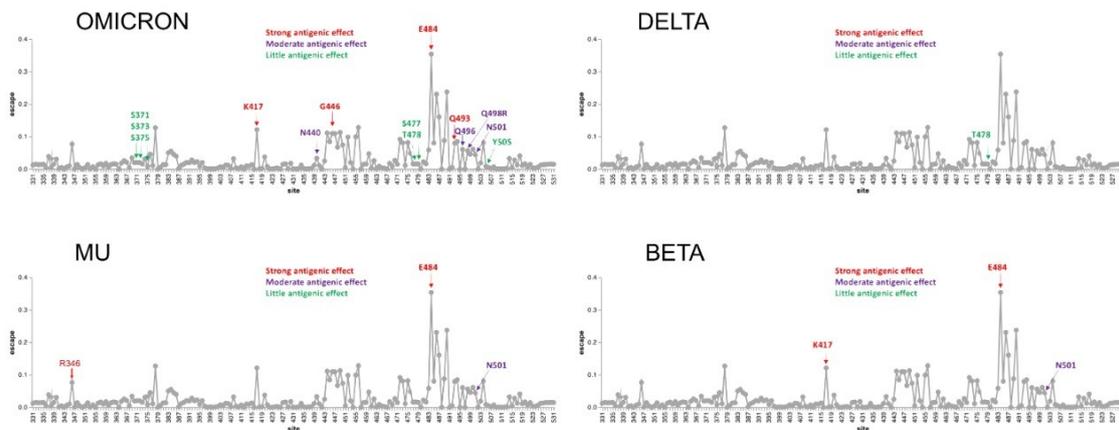
- Multiple RBD and NTD mutations associated **with resistance to neutralizing antibodies** (and therapeutic monoclonal antibodies)
- Cluster of mutations (H655Y + N679K + P681H) adjacent to S1/S2 furin cleavage site – **associated with more efficient cell entry → enhanced transmissibility**
- nsp6 deletion (Δ 105-107) – similar to deletion to Alpha, Beta, Gamma, Lambda – may be associated with **evasion of innate immunity (interferon antagonism) → could also enhance transmissibility**
- R203K+G204R mutations in nucleocapsid - seen in Alpha, Gamma, Lambda – associated with **increased infectivity**

En resumen, se observan múltiples mutaciones asociadas a mayor transmisibilidad (Ómicron tendría transmisibilidad similar o posiblemente superior a Delta) y múltiples mutaciones asociadas a escape inmune (la capacidad de evasión inmune de Ómicron sería probablemente superior a todas las variantes conocidas hasta hoy).

Sobre estas mutaciones, el laboratorio del Dr. Jesse Bloom ha desarrollado un “mapa” que mide el escape inmune generado por mutaciones en algunas posiciones de la proteína spike. A continuación, se resalta cuáles de ellas están presentes en las variantes Delta (bajo escape inmune), Beta (alto escape inmune), Mu (alto escape inmune) y Ómicron.

Las mutaciones de alto impacto sobre escape inmune están coloreadas en rojo, la de impacto moderado en violeta y las de bajo impacto en verde.

ESCAPE INMUNE PROMEDIO DE MUTACIONES EN LA SPIKE Y PRESENCIA DE LAS MISMAS EN DIFERENTES VARIANTES



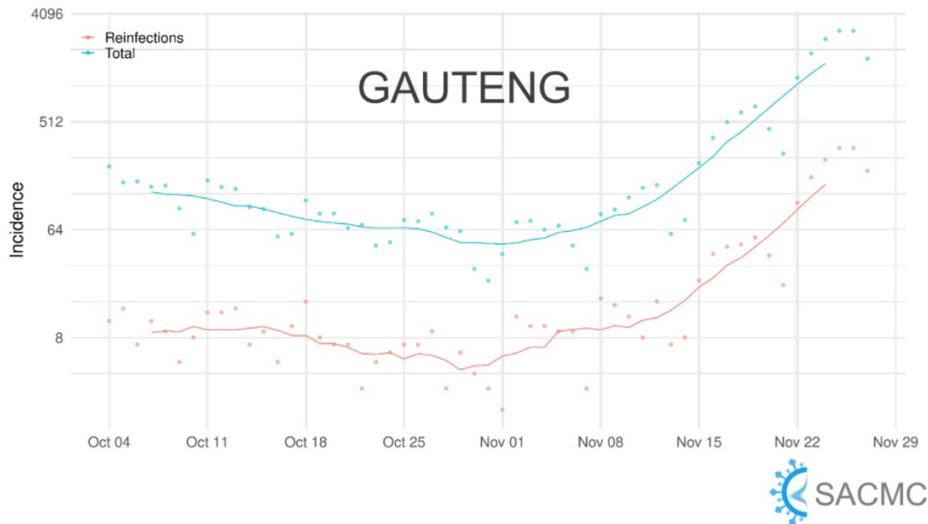
Basado en datos de @jbloom_lab

Se observa que Delta tiene sólo 1 mutación de bajo impacto, Mu y Beta tienen 2 mutaciones de alto impacto y 1 de impacto moderado, mientras Ómicron tiene 4 mutaciones de alto impacto, 4 moderadas y 6 de bajo impacto.

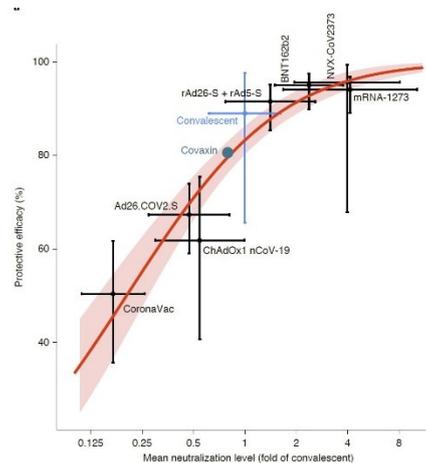
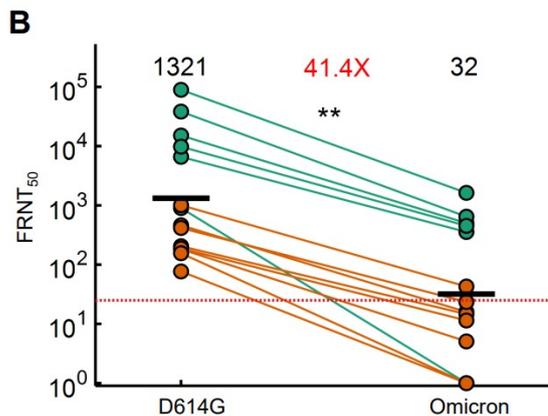
Adicionalmente, en un pre-print publicado el 6 de diciembre, estiman que Ómicron tendría una capacidad de evasión inmune al menos dos veces superior a Beta, Mu y Gamma [2].

Una transmisibilidad similar a Delta, combinada con alto escape inmune podría volver a Ómicron más apta que la variante Delta para propagarse en países con altas tasas de inmunización (ver transmisión exponencial de Ómicron en Reino Unido en la próxima sección). La transmisión comunitaria de Ómicron probablemente conlleve una nueva ola de contagios que podría ser de magnitud similar o superior a la ola de marzo-junio producto de las variantes Lambda y Gamma.

Adicionalmente, con la circulación de Ómicron en Sudáfrica se ha observado un aumento de la proporción de casos totales que corresponden a reinfecciones [1].



Por último, hoy aparecieron los primeros resultados de ensayos de neutralización con plasma de vacunados con Pfizer, con o sin infección previa, que indican una reducción de 40 veces de la capacidad neutralizante, con intervalo de cuartiles (IC75%) de 18-54 veces [3]. Utilizando la correlación entre neutralización y efectividad de vacunas de Khoury et al ([4], se puede estimar que esta caída de la capacidad de neutralización implicaría una caída de la eficacia de vacunas para prevenir enfermedad sintomática desde 85% a 30% (rango cuartiles 15%-50%). La caída en la capacidad de prevenir enfermedad grave probablemente sea menor.

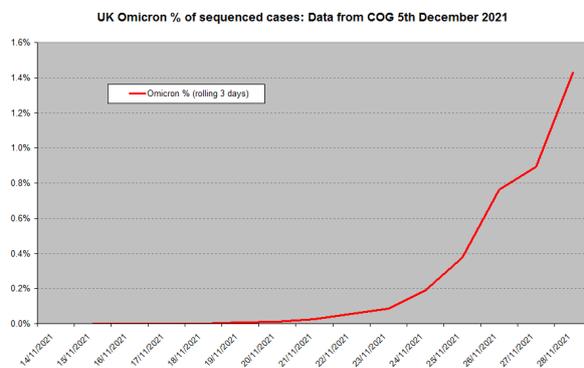
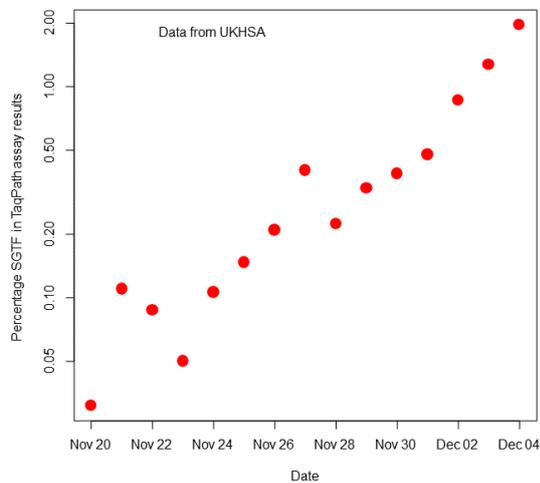


Circulación a nivel global de la variante Ómicron

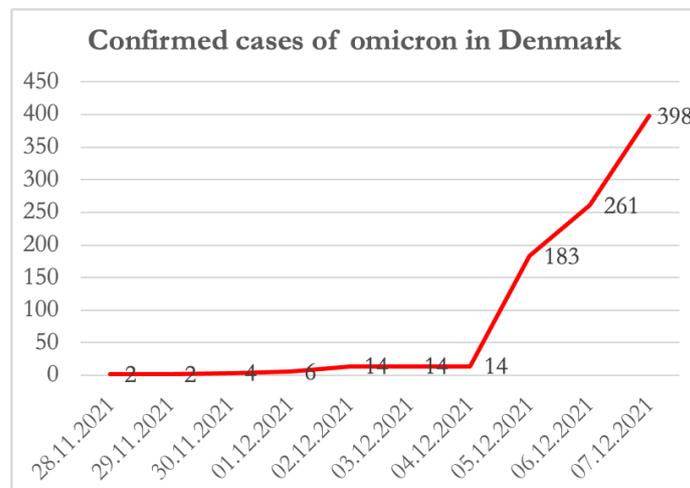
Aunque los casos están bajo investigación, existen evidencias de que la variante Ómicron ya podría estar circulando de manera comunitaria por múltiples países fuera del continente africano como Escocia [5], Alemania [6], Países Bajos [7], Arabia Saudita [8] y Brasil [9].

Adicionalmente, han ocurrido múltiples eventos de súper-contagio, incluso cuando en algunos de ellos participaron mayoría o totalidad de personas vacunadas y con PCR negativo al menos 72 horas antes del evento, en Dinamarca [10], Noruega [11] y Estados Unidos [12].

En Reino Unido, no sólo parece estar creciendo de manera exponencial el número de casos por Ómicron, sino que dos fuentes diferentes de evidencia (secuenciamiento y SGTF) indican que el número de casos por Ómicron ya rondaría los 800-1000 casos diarios y se observa un tiempo de duplicación de 3 días, idéntico a lo observado en Sudáfrica, lo cual coincide con la evidencia experimental preliminar citada arriba, sugiriendo efectividad disminuida de vacunas frente a Ómicron. Si continúa este ritmo de crecimiento, Ómicron podría convertirse en la variante dominante en Reino Unido hacia fines de Diciembre.



En Dinamarca se observa una tendencia similar, también con tiempo de duplicación de 3 días.



Medidas para evitar/demorar el ingreso de la variante al país

Debido a lo expuesto arriba, aunque las vacunas no capacidad de prevenir enfermedad grave, un gran número de infecciones en poco tiempo podría nuevamente poner bajo estrés la capacidad del sistema de salud en Argentina. Debido a ello, es menester actuar de manera urgente para demorar/evitar el ingreso de la variante al país. El tiempo que se pueda ganar previo a su circulación comunitaria es sumamente valioso, dado que podría ser necesario desarrollar dosis de refuerzo específicas para esta variante. Adicionalmente, sólo una pequeña porción de la población ha recibido dosis refuerzo hasta el día de la fecha.

Dada la posible circulación de esta variante por países de Europa y Sudamérica, la decisión administrativa 1163/2021 que impuso restricciones migratorias sólo para personas que provengan o hayan estado en continente africano, parecería insuficiente e ineficaz. Es necesario ampliar estas restricciones a todas las personas que ingresan al país, y retomar los controles estrictos del cumplimiento de dicha medida, como sucedió exitosamente a mediados de este año, lo cuál retrasó el ingreso y circulación de la variante Delta en el país.

Por otro lado, también será clave el rastreo y aislamiento de los casos confirmados o sospechados de esta variante, que deberían acoplarse a un sistema nacional de vigilancia epidemiológica en base a PCR Ómicron-específica. Recientemente la provincia de Córdoba pudo frenar y demorar significativamente la circulación de la variante Delta [13] mediante el intensivo rastreo y aislamiento de contactos estrechos, pese a tener un brote significativo en el mes de julio [14].

Es posible que las medidas enfrenten una resistencia importante por parte de la población, que debería ser contrarrestado con una campaña que informe de manera clara que este es el curso de acción que mejores posibilidades nos otorga de evitar medidas restrictivas de mayor intensidad durante el 2022, en combinación con el continuado avance de la vacunación (especialmente la colocación de dosis refuerzo) y el sostenimiento de cuidados básicos como el uso de barbijos y la ventilación de ambientes.

Bibliografía

- [1] S. A. C.-1. M. C. Omicron Spread in South Africa. [En línea]. Available: https://drive.google.com/file/d/1hA6Mec2Gq3LGqTEOj35RqSeAb_SmXpbl/view.
- [2] «Jesse Bloom Lab, immune escape calculator.» [En línea]. Available: https://jbloomlab.github.io/RBD_escape_calculator_paper/paper.html.
- [3] [En línea]. Available: <https://www.ahri.org/wp-content/uploads/2021/12/MEDRXIV-2021-267417v1-Sigal.pdf>.
- [4] [En línea]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-> Informe epidemiológico sobre la variante Ómicron, 7/12/2021 Dr. Rodrigo Quiroga

01377-8.

- [5] [En línea]. Available: <https://www.gov.scot/news/omicron-variant/>.
- [6] [En línea]. Available: <https://www.freepressjournal.in/world/germany-leipzig-reports-first-omicron-variant-case-with-no-travel-history>.
- [7] [En línea]. Available: <https://www.sbs.com.au/news/the-omicron-variant-was-in-the-netherlands-at-least-a-week-before-south-african-scientists-raised-the-alarm/1face657-b8b0-4350-a40e-d3fc9ff889e7>.
- [8] [En línea]. Available: <https://www.aljazeera.com/news/2021/12/1/scientists-say-vaccines-can-help-amid-omicron-variant-surge-live>.
- [9] [En línea]. Available: <https://cnnespanol.cnn.com/2021/11/30/brasil-dos-casos-omicron-coronavirus-trax/>.
- [10] [En línea]. Available: <https://www.scmp.com/news/world/europe/article/3158725/dozens-test-positive-omicron-denmark-after-school-christmas-lunch>.
- [11] [En línea]. Available: <https://www.scmp.com/news/world/europe/article/3158545/norway-christmas-party-largest-omicron-superspreader-outside>.
- [12] [En línea]. Available: <https://www.nytimes.com/2021/12/05/nyregion/nyc-anime-convention-omicron-cases.html>.
- [13] [En línea]. Available: <https://www.eldestapeweb.com/sociedad/coronavirus-en-argentina/covid-19-en-cordoba-como-fue-el-trabajo-de-rastreo-para-que-no-exploten-los-contagios-por-la-variante-delta-202191315430>.
- [14] [En línea]. Available: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/cordoba-confirmando-14-casos-de-variante-delta-relacionados-con-viajero>.
- [15] [En línea]. Available: <https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2021/11/29/el-instituto-gamaleya-dice-que-sputnik-v-neutralizara-la-variante-omicron-aunque-trabaja-en-una-nueva-version/>.