

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 3 sobre variantes SARS-Cov-2, octubre 2022 -

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 de variantes SARS-CoV-2 en Argentina: BQ.1.1 y XBB

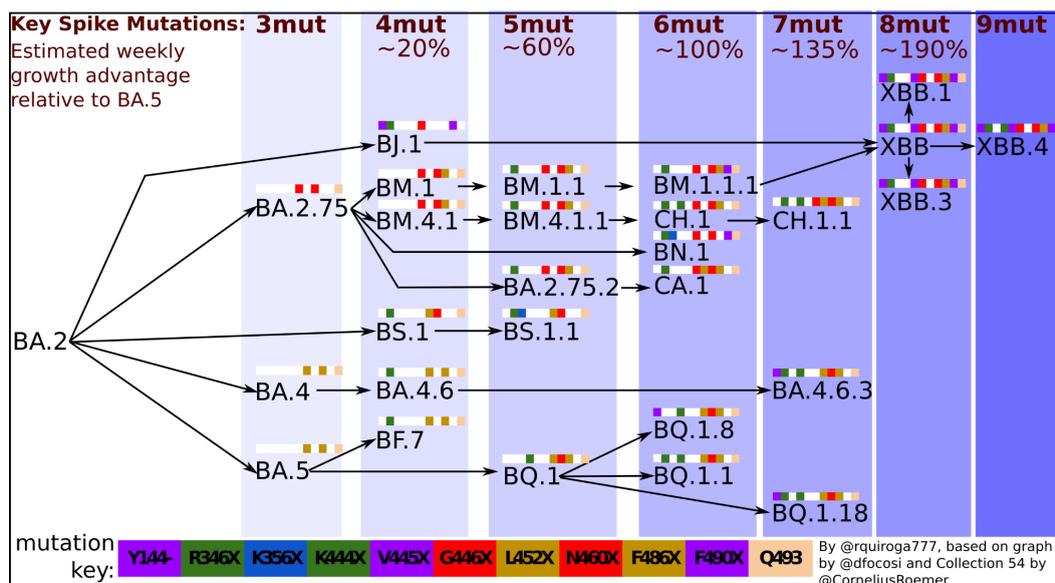
Resumen ejecutivo

Es altamente probable que las variantes XBB y/o BQ.1.1 (o derivados) produzcan un aumento de contagios antes de fin de año. El impacto en hospitalizaciones es difícil de estimar, pero es probable que sea mayor a los de las olas de BA.2 y BA.5, y en el peor de los casos podría ser similar al de BA.1 en enero. Se recomienda relanzar una campaña de vacunación, haciendo énfasis en la importancia de recibir ambas dosis refuerzo para personas mayores de 50 años, y considerar la posibilidad de volver a la obligatoriedad de uso de barbijos en transporte público e instituciones de salud.

Resumen ejecutivo	1
Evolución de variantes	1
Propagación de las nuevas variantes	2
Impacto epidemiológico de las nuevas variantes en Sudáfrica	3
Detección de las nuevas variantes en el país	4
Neutralización de nuevas variantes por suero de vacunados	4
Impacto sanitario de nuevas variantes	5
Reducción de la mortalidad por colocación de dos dosis refuerzo	6
Conclusiones	7
Recomendaciones	7

Evolución de variantes

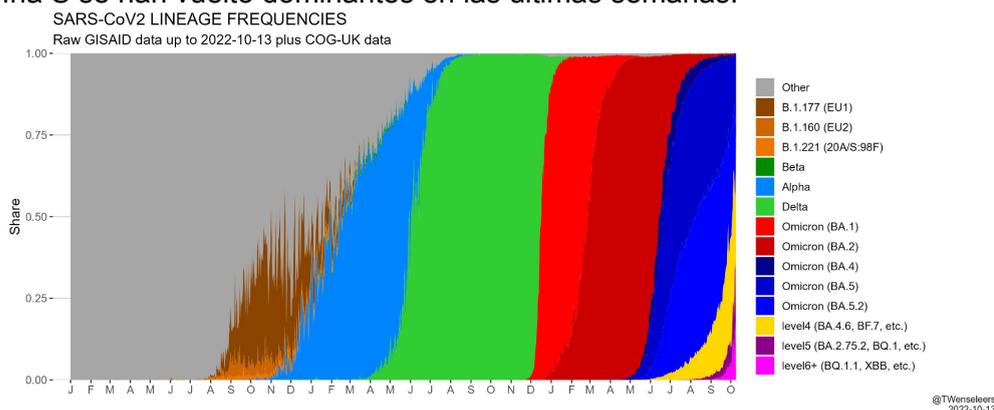
En los últimos meses se observa un patrón distintivo en la evolución de SARS-CoV-2. En lugar de surgir una única variante con amplias ventajas de propagación en comparación al resto, se observa la aparición simultánea de múltiples mutaciones asociadas a escape inmune en múltiples variantes circulantes (https://github.com/neherlab/SARS-CoV-2_variant-reports/blob/main/reports/variant_report_1_atest_draft.md). Esta evolución convergente ha resultado en la acumulación de múltiples mutaciones en la proteína S (espiga) que conllevan una gran diferencia en las tasas de crecimiento relativa de las variantes que las contienen. Es decir, las variantes que poseen estas mutaciones tienden a propagarse en mayor medida que las que no. En el siguiente gráfico se resume el historial evolutivo de las variantes que contienen 6 o más mutaciones claves, así como sus tasas de crecimiento relativas a la variante BA.5, que causó la última ola de importancia en el país a mediados de año.



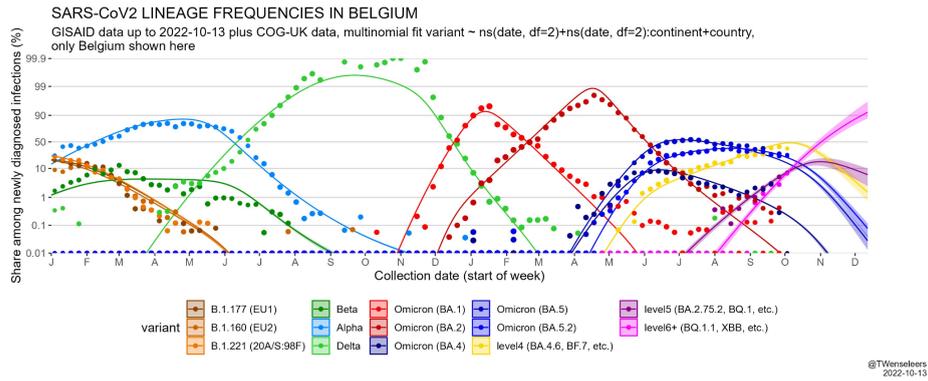
Propagación de las nuevas variantes

Se observa que las variantes XBB y BQ.1, así como sus descendientes, acumulan una gran cantidad de estas mutaciones y presentan una alta tasa de crecimiento relativa a BA.5. Al haber una alta propagación de diferentes variantes con tasas de crecimiento similares, analizar todas ellas se vuelve confuso, pero un análisis por grupos según el número de mutaciones claves en la proteína S, permite entender mejor lo ocurrido en los últimos meses.

En éste gráfico (cortesía del Dr. Tom Wenseleers, con quien colaboré en su elaboración) se puede observar a nivel mundial como las variantes que acumulan más mutaciones claves en la proteína S se han vuelto dominantes en las últimas semanas.

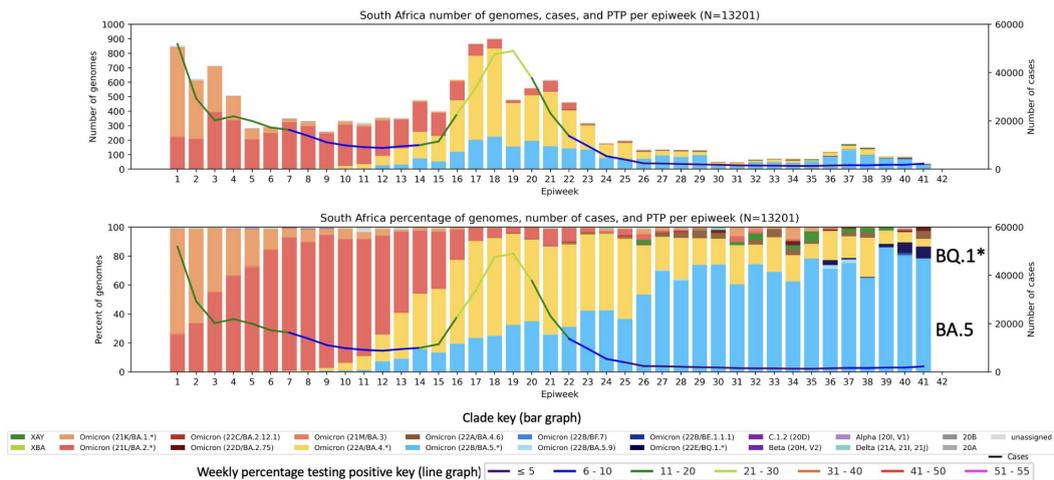


Al analizar por países y realizar una regresión multinomial, podemos ver que se predice una dominancia de las variantes con 6 o más mutaciones (XBB, BQ.1.1 y similares) durante el mes de noviembre, para la mayoría de los países europeos. Se muestra Bélgica como ejemplo (observar que la línea fucsia cruza la línea horizontal que corresponde al 50% en los primeros días de noviembre):

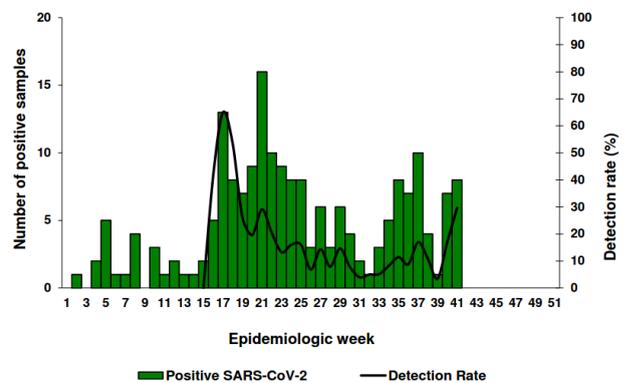


Impacto epidemiológico de las nuevas variantes en Sudáfrica

En Sudamérica, la última ola importante de contagios ocurrió con la variante BA.1 en enero de 2022, seguido de una ola con menor impacto producto de la variante BA.5 a mediados de año. Este patrón es diferente de lo observado en Europa, donde muchos países tuvieron importantes olas de contagio por las variantes BA.2 y BA.5. Un país similar a Sudamérica (y Argentina) en ese sentido, es Sudáfrica. Este país recientemente tiene circulación de la variante BQ.1 y BQ.1.1, gráficos de Tulio de Olivera).



En las mismas semanas que comienzan a circular las nuevas variantes (40 y 41) se comienza a observar un cambio de tendencia hacia el aumento de contagios ([reporte semanal de enfermedades respiratorias de Sudáfrica](#)).

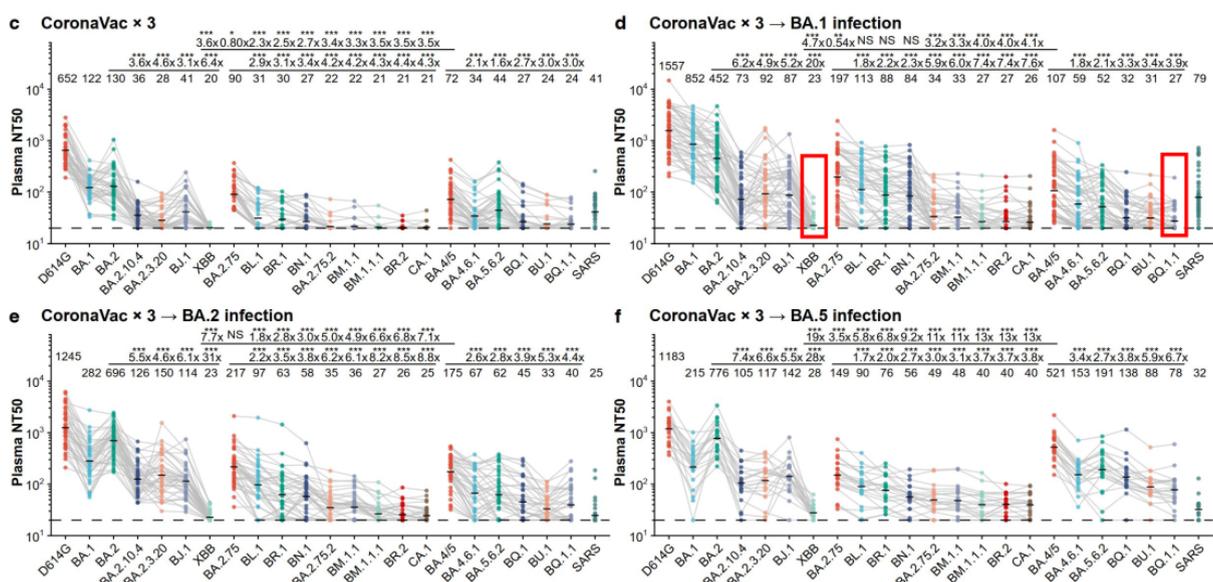


Detección de las nuevas variantes en el país

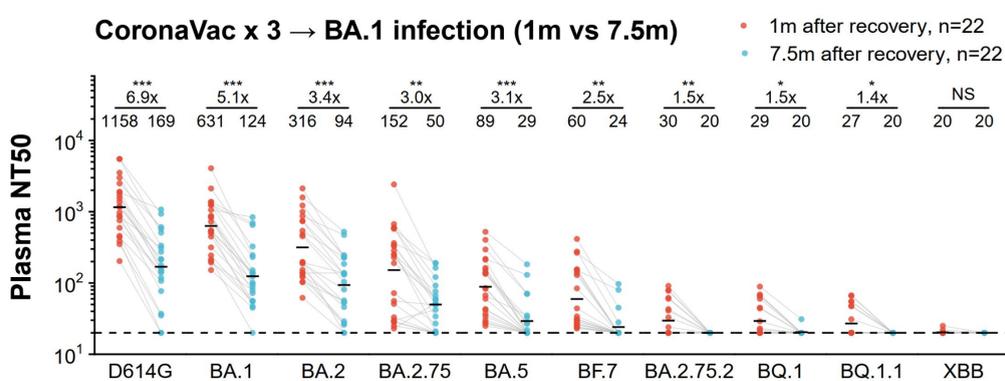
El consorcio proyecto PAIS reportó la detección de las variantes XBB.1 y BQ.1.1 en muestras colectadas entre fines de septiembre y comienzos de octubre. Esto indicaría que ya hay circulación significativa de estas variantes en el país ([INFOBAE](#)).

Neutralización de nuevas variantes por suero de vacunados

Existe ya evidencia experimental de al menos dos laboratorios que confirman que estas nuevas variantes son pobremente neutralizadas por el suero de personas vacunadas e infectadas con las variantes BA.1, BA.2 o BA.5 ([Cao et al](#), [Qu et al](#)). Es decir, estas variantes tendrían alta capacidad de infectar personas vacunadas e incluso vacunadas y luego infectadas (especialmente cierto para la variante Ómicron original, BA.1, imagen de Cao et al).

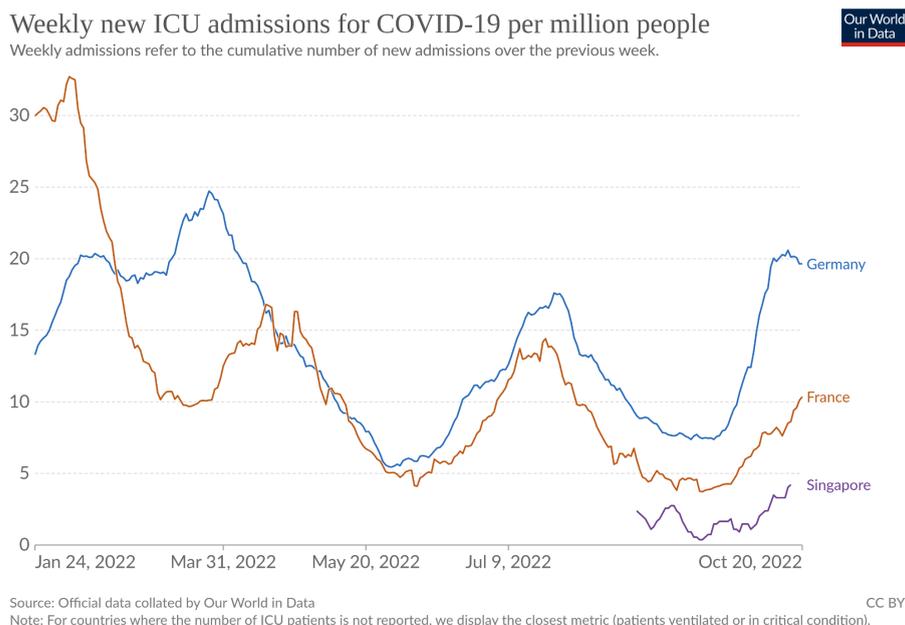


Adicionalmente, sabemos que la capacidad de neutralización correlaciona con efectividad para prevenir infección, y que esta capacidad decae significativamente con el correr de los meses desde la última vacunación/infección (aquí ilustrado el título neutralizante a 1 y 7.5 meses post-infección con BA.1, Cao et al):

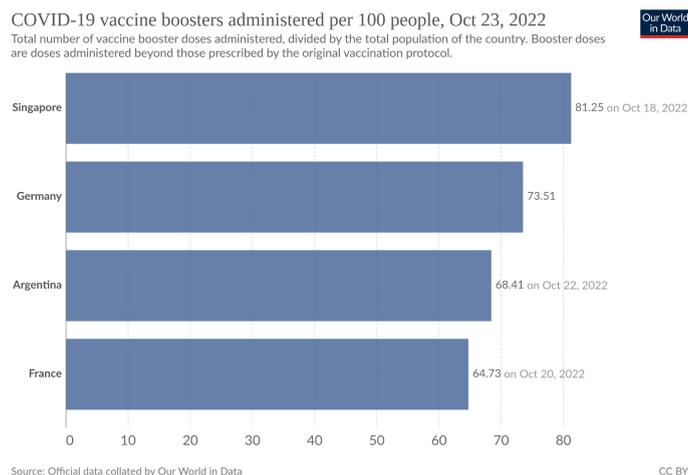


Impacto sanitario de nuevas variantes

Es posible analizar el impacto en internaciones en terapia intensiva en países donde la ola de contagios comenzó hace varias semanas. Se puede observar que esta nueva ola está impactando más fuertemente en Alemania (aunque aún no se observa allí el crecimiento producto de variantes con 6 o más mutaciones como BQ.1.1 y XBB) que en Francia, y aún menor número de internaciones en Singapur. Sin embargo, la tendencia al aumento es clara y continúa al día de hoy, por lo que los niveles de internados UCI en estos países probablemente supere a los de las olas BA.2 y BA.5.



Al analizar la cantidad de dosis refuerzo aplicadas en estos países, vemos que tienen similares niveles de adopción de dosis refuerzo, con Singapur por encima del resto.



Teniendo en cuenta los niveles de aplicación de dosis refuerzo, y que Argentina tuvo poca circulación de BA.2 y BA.5, la inmunidad colectiva frente a las nuevas variantes probablemente sea inferior que la de estos tres países.

Adicionalmente, la aplicación de dosis refuerzo en Argentina en mayores de 60 años (especialmente la segunda dosis refuerzo) es altamente heterogénea en el país. Por fuera de CABA, La Pampa y Santa Fé, la cantidad de segundas dosis refuerzo aplicadas es baja. En algunas provincias, la situación es aún peor y hay pocas primeras dosis refuerzo aplicadas (Tucumán, Salta, Chaco, Misiones). Tabla cortesía de Martín Barrionuevo, vale destacar que los datos de MinSal Nación no permiten distinguir primer refuerzo de segundo, por lo cual un valor de 100% probablemente corresponda aproximadamente a un 70% de la población con primer refuerzo y 30% con ambos refuerzos:

Avance de Vacunación por Grupo Etario por Jurisdicción 3ra Dosis o REFUERZO (RENAPER)									
	3 a 11 indec2020	12 a 17 indec2020	18 a 29 renaper	30 a 39 renaper	40 a 49 renaper	50 a 59 renaper	Más de 60 renaper	% Mayor de 18 renaper	Total Población indec2020
Buenos Aires	5,96%	41,0%	46,7%	59,5%	84,3%	113,0%	131,3%	84,56%	66,05%
CABA	33,64%	64,1%	101,6%	120,5%	141,7%	161,6%	154,2%	137,03%	119,49%
Catamarca	34,82%	62,0%	67,1%	80,6%	109,2%	125,9%	131,6%	97,11%	83,96%
Chaco	5,34%	15,8%	26,5%	38,4%	52,0%	68,4%	82,2%	48,78%	39,47%
Chubut	5,08%	17,6%	27,4%	39,9%	61,2%	81,1%	105,9%	59,16%	45,73%
Cordoba	11,43%	33,5%	40,9%	56,8%	78,2%	97,3%	116,4%	76,14%	62,12%
Corrientes	23,13%	48,4%	47,5%	65,2%	85,4%	105,7%	107,3%	77,13%	66,81%
Entre Rios	11,39%	29,6%	38,2%	52,8%	73,0%	93,0%	109,9%	70,56%	57,90%
Formosa	31,55%	68,4%	84,0%	93,8%	118,7%	131,7%	109,9%	103,04%	90,94%
Jujuy	11,91%	31,8%	46,3%	57,7%	83,6%	99,7%	119,9%	76,23%	60,91%
La Pampa	25,89%	67,4%	70,8%	91,6%	117,7%	148,2%	152,8%	113,59%	97,94%
La Rioja	15,69%	43,8%	62,0%	76,5%	104,9%	123,6%	131,3%	93,54%	72,87%
Mendoza	8,47%	29,1%	39,3%	52,8%	75,5%	94,9%	116,0%	73,59%	56,50%
Misiones	2,81%	13,7%	22,7%	34,0%	46,4%	59,5%	63,9%	41,35%	32,34%
Neuquen	6,19%	28,5%	42,8%	58,3%	79,5%	99,6%	117,9%	75,10%	63,71%
Rio Negro	7,30%	28,7%	44,1%	54,7%	74,7%	97,6%	117,7%	74,99%	61,84%
Salta	7,55%	21,6%	38,2%	46,9%	65,7%	78,9%	92,0%	59,85%	46,21%
San Juan	9,52%	21,6%	40,7%	52,0%	73,1%	85,8%	102,6%	67,81%	52,09%
San Luis	29,65%	62,0%	78,5%	95,0%	123,6%	145,1%	153,9%	114,35%	97,27%
Santa Cruz	9,00%	24,1%	36,3%	54,5%	76,3%	95,2%	105,7%	67,20%	51,34%
Santa Fe	12,54%	52,1%	63,4%	81,3%	106,8%	133,0%	148,2%	104,39%	84,21%
Santiago del Estero	33,71%	46,0%	53,9%	64,1%	81,6%	97,0%	106,7%	75,68%	66,68%
Tierra del fuego	13,33%	22,7%	33,1%	50,1%	71,7%	103,0%	115,8%	66,45%	57,75%
Tucuman	18,00%	19,9%	26,9%	40,3%	62,7%	78,1%	90,6%	55,50%	44,41%
ARGENTINA	11,54%	38,3%	48,3%	63,3%	86,7%	110,1%	125,1%	83,78%	67,35%

Reducción de la mortalidad por colocación de dos dosis refuerzo

Existen múltiples trabajos que recaban evidencia sobre reducción de mortalidad en mayores de 50 años al aplicar dos dosis de refuerzo. Esta evidencia fue recopilada por el Dr. Eric Topol en la siguiente tabla:

Place and Age Group	4 th dose vs 3 rd dose	Variant(s)	Citation
Israel, age 60+	74% protection vs Covid death; 68% vs hospitalization	Omicron	Magen O et al, NEJM, April 28, 2022
Israel, age 60+	78% protection from death; 64% vs hospitalization	Omicron	Arbel R et al, Nature Medicine, 25 April 2022
Sweden, Age 80+	60% reduced all-cause mortality	Omicron	Nordstrom P et al, Lancet Reg Health, 13 July 2022
United States, Age 50+	4-fold reduction in mortality	Omicron BA.2 and BA.2.12.1	https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status
Israel, median age 80	50% reduction of need for mechanical ventilation or death	Omicron	Brosh-Nissimov T et al, MedRxiv, 27 April 2022

Conclusiones

Dado lo expuesto anteriormente, es altamente probable que las variantes XBB y/o BQ.1.1 o derivados de ellas produzcan un aumento importante de los contagios en los próximos meses. El número de muestras mencionadas por proyecto PAIS no permite determinar con certeza la circulación comunitaria actual de estas variantes. Si la proporción de infecciones actuales de las mismas ronda el 10%, podríamos empezar a observar un aumento de los casos en las próximas semanas, mientras que si su circulación se encuentra en proporciones de alrededor de 1%, se esperaría el comienzo de aumento de casos para fines de noviembre o comienzos de diciembre.

El impacto en hospitalizaciones es difícil de estimar, pero dado que Argentina cuenta con menor aplicación de dosis refuerzo que otros países, que no ha tenido grandes olas de contagios desde comienzos de año, y que la infección con la variante BA.1 genera menor respuesta inmune frente a las nuevas variantes, es probable que el impacto hospitalario sea mayor a los de las olas de BA.2 y BA.5, y en el peor de los casos podría ser similar al de BA.1 en enero (ola que causó unas 12-15 mil muertes en el país).

Recomendaciones

- Se recomienda relanzar la campaña de aplicación de dosis refuerzo COVID. La disponibilidad de las mismas es escasa, con dificultades en cuanto a número de lugares de aplicación y horarios de atención (generalmente en horarios laborales).
- Se recomienda reiniciar una campaña de comunicación sobre la importancia de la colocación de ambas dosis refuerzo en mayores de 50 años, con especial énfasis en el interior del país.
- Se recomienda revisar la evidencia disponible respecto a los posibles beneficios de un tercer refuerzo a los 4 meses del último refuerzo/infección en adultos mayores y/o inmunosuprimidos.
- Se recomienda analizar la posibilidad de retomar el uso obligatorio de barbijos, al menos en situaciones de alto riesgo como centros de salud, transporte público y grandes aglomeraciones puertas adentro (como dispusieron recientemente [Alemania, Austria](#) y otros).
- Se recomienda insistir con la importancia de la ventilación de ambientes de cara al verano, cuando las altas temperaturas llevan muchas veces al uso de aire acondicionado con nula ventilación.