

# Mutaciones clave en las nuevas variantes de SARS-CoV-2

Las mutaciones se originan cuando en las células infectadas se producen errores en la replicación del material genético viral. Es un fenómeno constante y frecuente dentro del ciclo viral.



**B.1.1.7**



**B.1.351**



**P.1**



**B.1.427-29**

**N501Y**

Mayor eficiencia en la adherencia a las células humanas.



**P681H**

Mayor eficiencia en la producción de proteína espicular o **Proteína S** por parte de la célula infectada.



**K417N / T**

Potencia la adhesión viral a las células diana del hospedero.



**E484K**

Evasión del reconocimiento por anticuerpos específicos




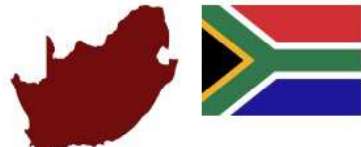

**L452R**

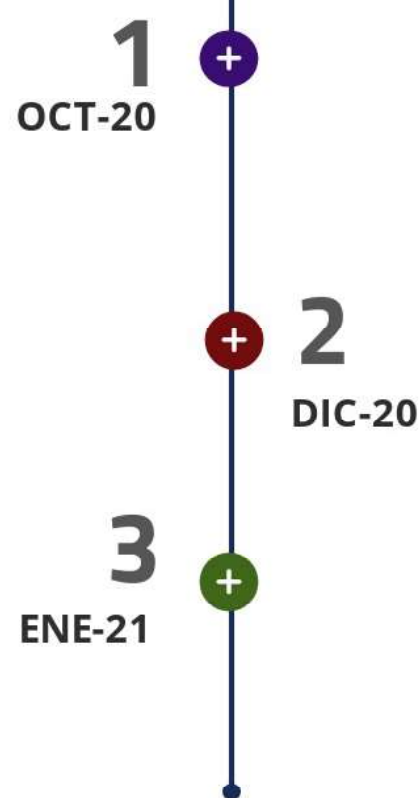
Mutación reciente, se asociaría a una mayor capacidad de diseminación



# ¿Qué sabemos de las nuevas variantes de riesgo?



	B.1.1.7	B.1.351	P.1
			
<b>Nombre alternativo</b>	20I/501Y.V1	20H/501Y.V2	20J/501Y.V3
<b>N° de mutaciones</b>	23	23	17
<b>Transmisibilidad</b>	Aumento > 50%	Posiblemente aumentada	Posiblemente aumentada, 85.4 % de aislamientos en enero correspondieron a LA variante P.1 en Manaus
<b>Letalidad</b>	Aumento de riesgo de hospitalización y muerte <b>RR 1.58</b> (IC 1.40- 1.79)	No establecida	No definida
<b>Eficacia frente a vacunas</b>	<b>Parcial:</b> Astra-Zeneca 75% <b>Pfizer:</b> In vitro, ↓ parcial de neutralización	Disminución de respuesta ante la neutralización por anticuerpos por E484K	Neutralización disminuida pero efectiva
<b>N°. de países con reportes</b>	93	46	22



Fuentes: 1. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-variant-tracker.html> / 2. <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/> / 3. <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-paper-on-covid-19-variant-of-concern-b1174> / 4. <https://cov-lineages.org/>  
 Creación y diseño por: Dr. S. Tapia, Prof. J Medina (Cátedra de Enf. Infecc. UDELAR)

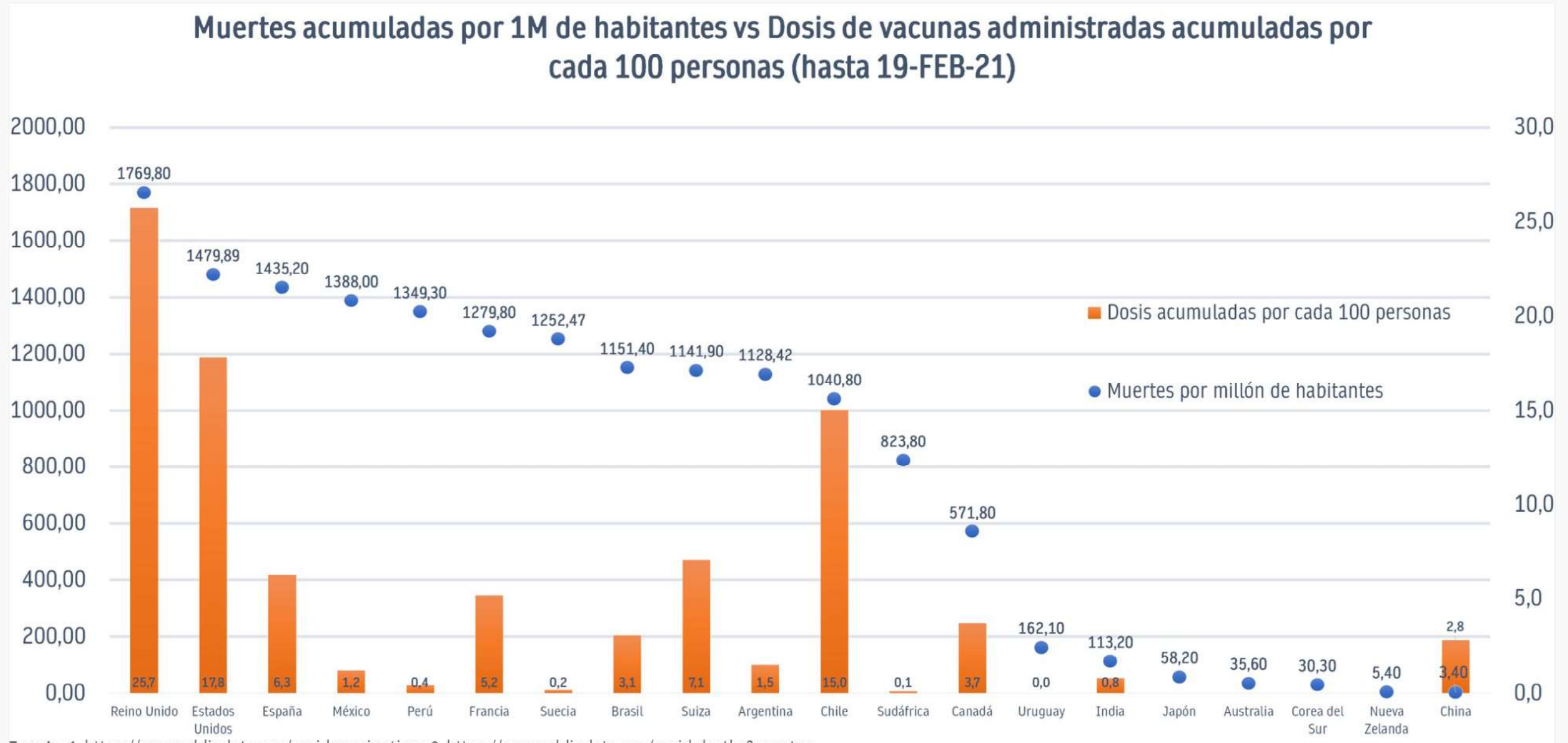




**#UruguaySeVacuna**



# VACUNACIÓN COMO RESPUESTA: MORTALIDAD VS DOSIS ADMINISTRADAS



Fuente: 1. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> 2. <https://ourworldindata.org/covid-deaths?country>

\*Las dosis acumuladas se cuentan como una sola dosis y pueden no ser iguales al número total de personas vacunadas según el esquema empleado.

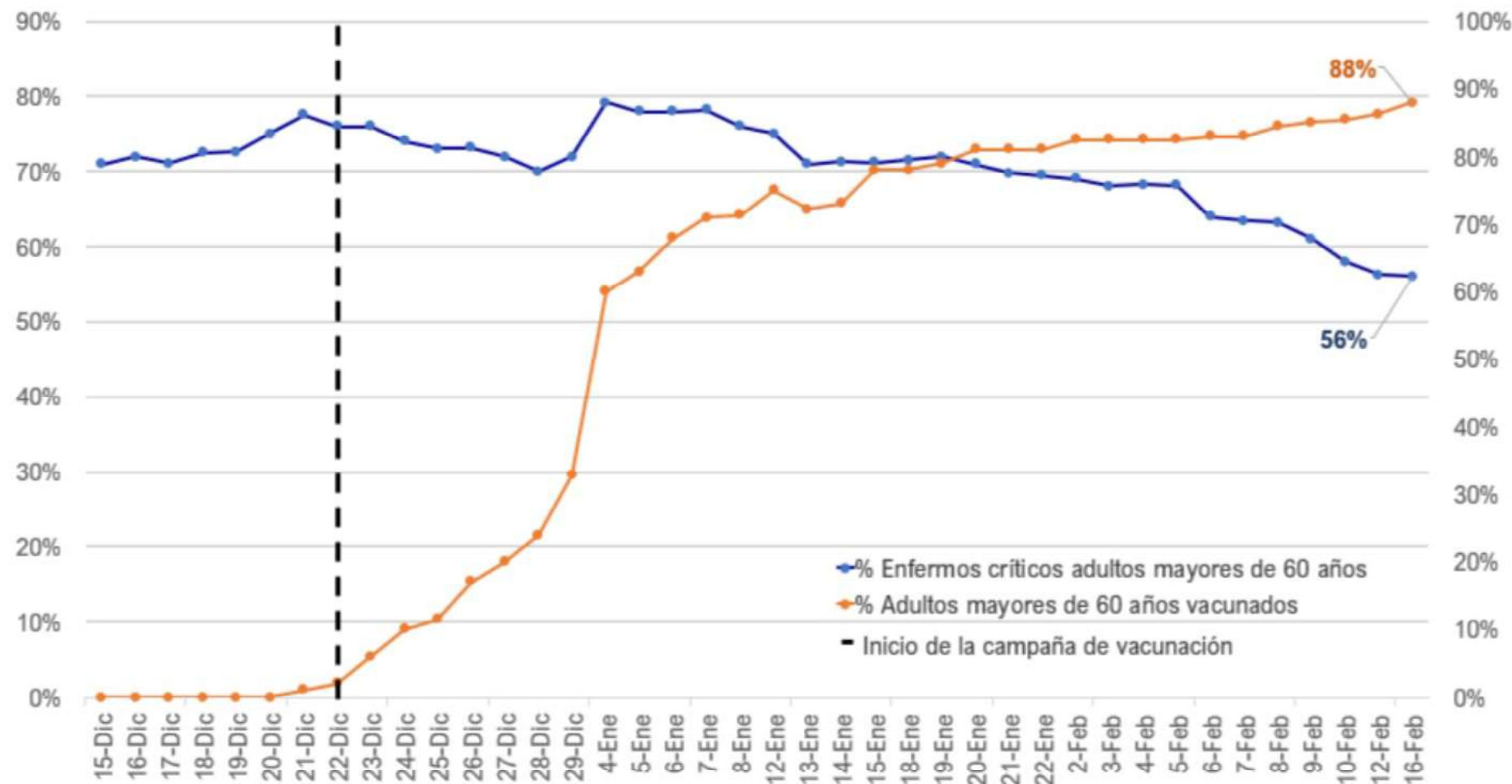
\*\*La gráfica no incluye datos de Israel (Muertes acumuladas por millón: 638.43, dosis administradas por c/100 habitantes: 82.4)



# VACUNACIÓN COMO RESPUESTA: EFECTOS EN LA HOSPITALIZACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO - ADULTOS MAYORES



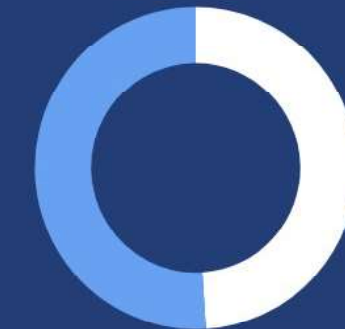
Efectividad de la inmunización en adultos +60 años en Israel (hasta 16-feb-21)



## Vacunación en Israel

49,1%

De su población ha sido inmunizada con al menos 1 dosis de Pfizer/BioNTech



33%

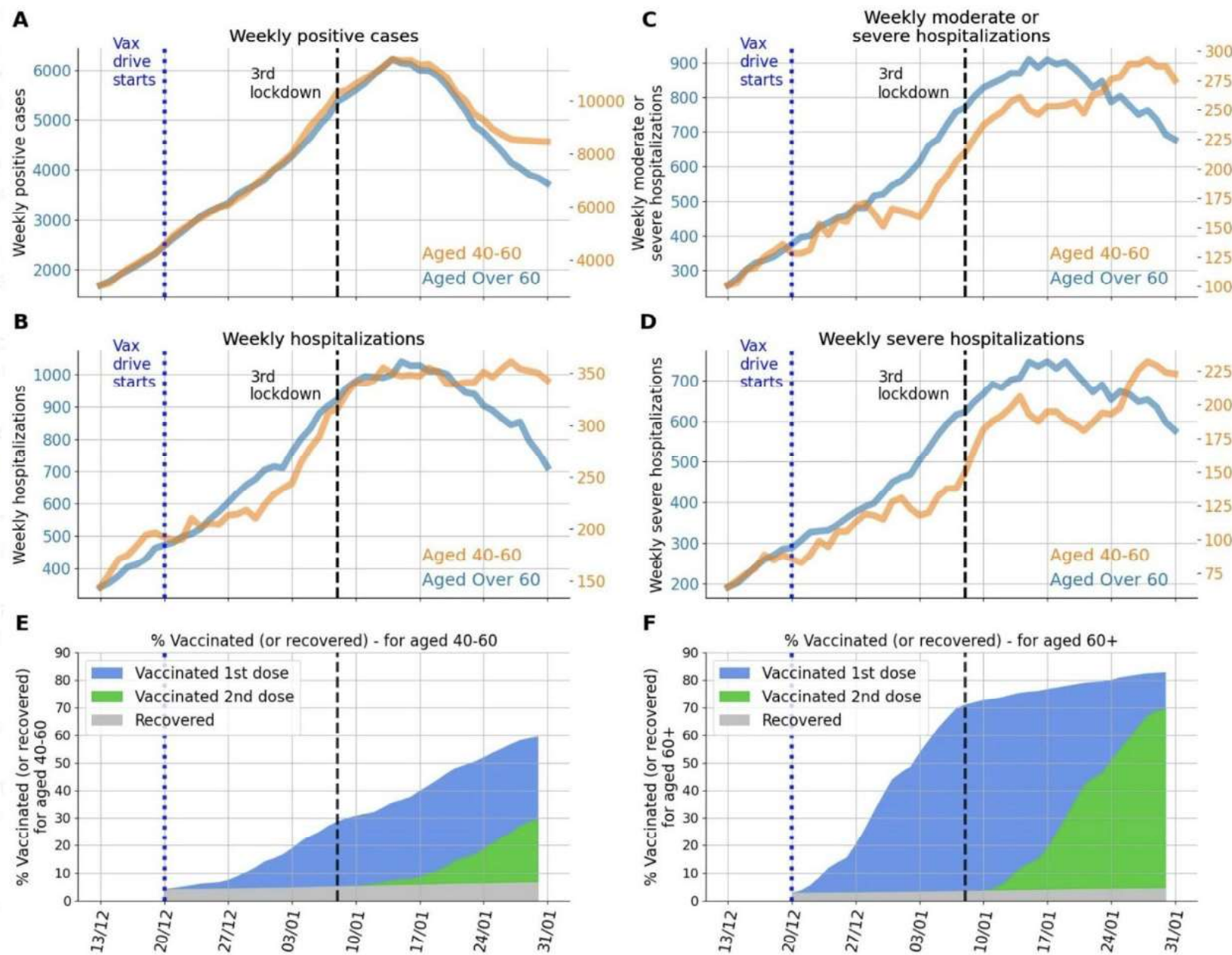
De su población ha completado el esquema de vacunación con 2 dosis

Fuente: 1) <http://data.gov.il/dataset/covid-19/> 2) <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

Diseño y adaptación por: Dr. S. Tapia, Prof. J Medina (Cátedra de Enf. Infecc. UDELAR)



# VACUNACIÓN COMO RESPUESTA: INMUNIZACIÓN EN GRUPOS PRIORITARIOS



## Casos y hospitalizaciones entre grupos vacunados vs no vacunados Israel

### Análisis retrospectivo 03/20 al 02/21

- **Objetivo:** Determinar efectividad en escenario real de la inmunización en Israel
- **Método:** Se analizaron los cambios temporales en el número de nuevos casos de COVID-19 y las hospitalizaciones del 18 de diciembre al 6 de febrero
- Población: 3.425.684 personas vacunadas y 684.694 con resultados positivos para PCR.
- Poblaciones de estudio: adultos entre 18 y 59 años y 60+
- Hasta el 7-enero el **75% de la población mayor de 60 años** recibió la **1era** dosis o se hubo recuperado, y el **80% recibió el esquema completo para el 6 de febrero.**

Fuente: Rossman H et al. Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program. 2021. (MedRxiv, Pre-print)



# VACUNACIÓN COMO RESPUESTA: EFECTIVIDAD EN ISRAEL



Al 6 de febrero 80% de adultos 60+ recibió 2 dosis de Pfizer/BioNTech

Grupo	Edad en años	% de diferencia respecto		
		14 días atrás	21 días atrás	28 días atrás
Nuevos casos	0-59	-5.2	-18.2	-5.6
Nuevos casos	+60	-36.4	-49.2	-43.4
<b>Nuevas hospitalizaciones (por complejidad de cuadro)</b>				
Leve, Moderado, Severo	0-59	8.8	10.5	16.1
Leve, Moderado, Severo	+60	-29.7	-36.3	-32
Moderado o Severo	0-59	24.3	33.2	43.5
Moderada o Severo	+60	-26.8	-31.2	-24.4
Severo	0-59	26.3	32.3	52.7
Severo	+60	-22.9	-28.6	-19.5

- **Reducción del 49%** en número de casos comparado con 21 días previos (>60a)
- **36% menos hospitalizaciones** relacionadas con COVID-19 (>60 a)
- **Reducción del 29%** de pacientes con **COVID-19 severo** en comparación con los 21 días previos. (>60 a)
- **Mayor reducción en adultos 60+** (grupo priorizado en plan de vacunación).
- **Eficacia vs efectividad:** Estudios de fase III mostraron **reducción** de casos al día 12 de la primera dosis.

## Conclusiones

1. La disminución en el no. de nuevos casos y pacientes hospitalizados **se produjo a los 21d** después del inicio de la campaña de vacunación.
2. El retraso en la efectividad fue multifactorial: fallas logísticas en el esquema, VOC circulante en Israel (B.1.1.7), disminución de medidas de distanciamiento tras vacuna, transmisión en centros de vacunación.



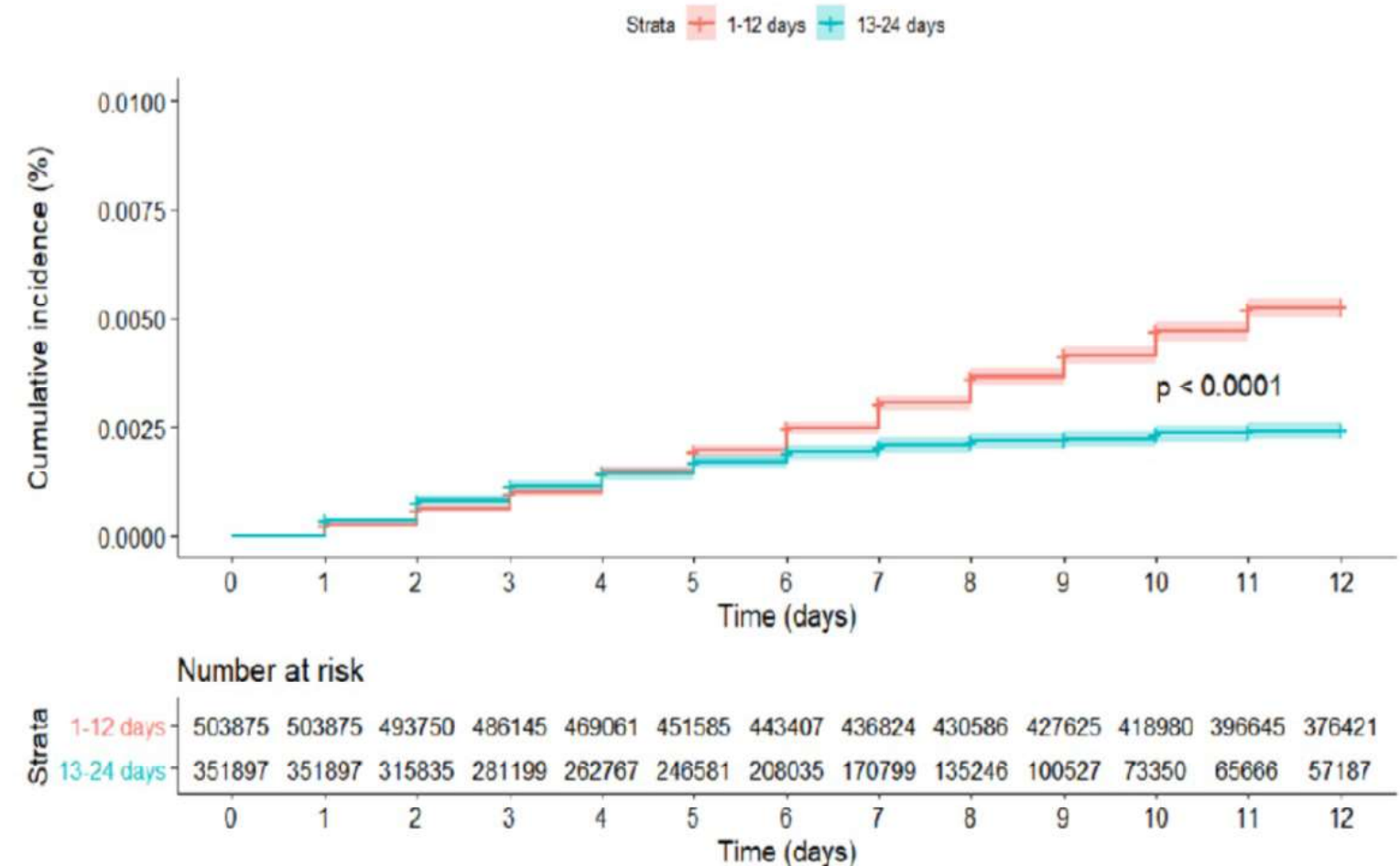
# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN MUNDO REAL: RESULTADOS EN ISRAEL



## n=503,875 pacientes

### Estudio retrospectivo de cohortes (Pre-Print)

- **Población:** individuos de 16 años o más que fueron vacunados con la vacuna BNT162b2 (Pfizer) entre el 19 de diciembre de 2020 y el 15 de enero de 2021.
- **Hipótesis:** La incidencia de infección por SARS-CoV-2 decae al día 12 post administración de la 1era dosis
- **Resultados:**
  - **Edad promedio:** 59.7 años.
  - **Incidencia acumulada de infección por SARS-CoV-2** fue de **0.57%** en los días 1-12 y **0.27%** para los días 13-24.
  - **Riesgo relativo de reducción** de inf por SARS-CoV-2 en **51.4%** a los **13-24 días** post a la 1era dosis.
  - La **incidencia de reducción** fue evidente a partir **del día 18 posterior** a la 1era dosis.





# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN MUNDO REAL: RESULTADOS EN ISRAEL



Cohorte retrospectiva (20/12/20 - 01/02/21)

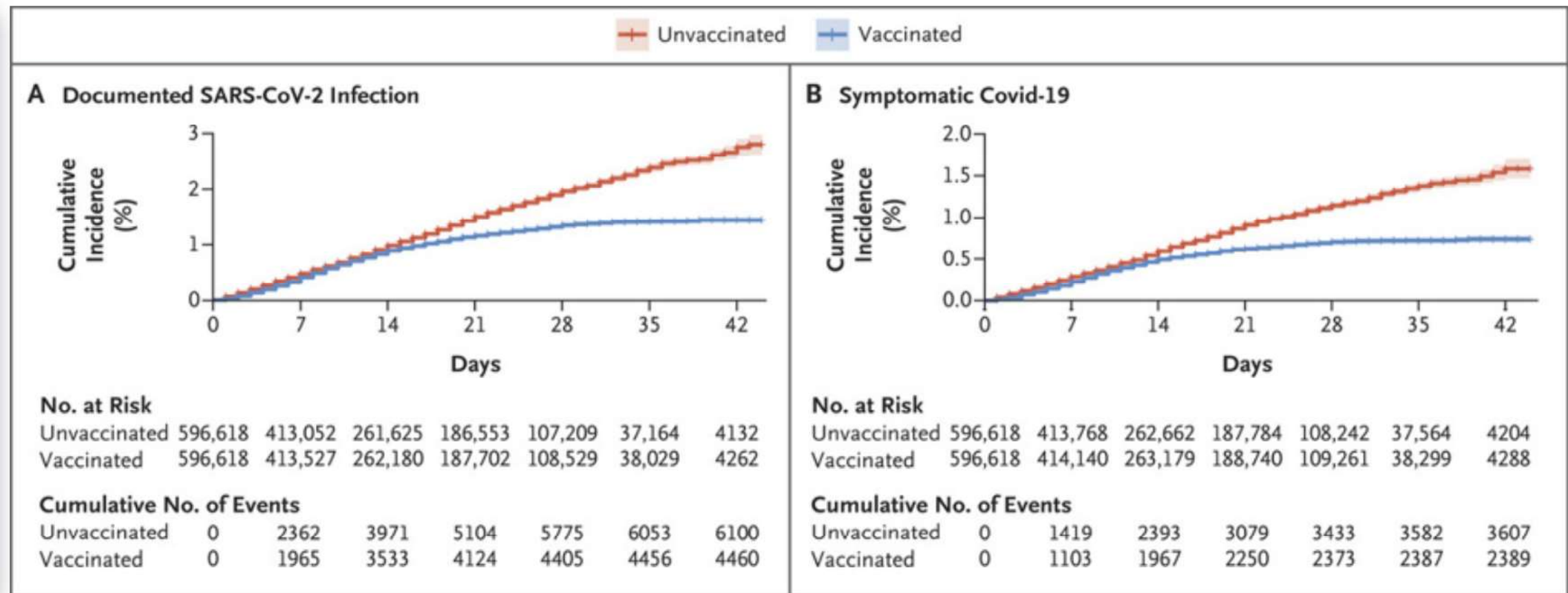
**n=596,618 (>16 años)**

- Efectividad entre días 14 y 20 posteriores a la 1era dosis
- Efectividad al día 7 posterior a la 2da dosis

	14-20d post 1° dosis 1-RR (%)	7d post 2° dosis 1-RR (%)
• Infección confirmada por PCR	<b>46%</b>	<b>92%</b>
• Enfermedad Sintomática	<b>57%</b>	<b>94%</b>
• Hospitalización	<b>74%</b>	<b>87%</b>
• Enfermedad Severa	<b>62%</b>	<b>92%</b>
• Muerte	<b>n/d</b>	<b>n/d</b>

La **incidencia acumulada** de casos sintomáticos comenzó a divergir alrededor del día **12 después de la primera dosis**.

La **efectividad** estimada para prevenir **la muerte por Covid-19 fue del 72%** (IC del 95%, 19 a 100) entre los días 14 a 20 posteriores a la primera dosis.



Fuente: N Dagan et al. N Engl J Med 2021.



# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN MUNDO REAL: TRABAJADORES DE LA SALUD



**N= 9109 trabajadores de la salud** en Sheba Medical Centre.

**Endpoint:** Efectividad en reducir nuevos casos en personal de salud altamente expuesto.

- Cohorte retrospectiva
- Monocéntrica
- Inmunizados con vacuna Pfizer/BioNTech
- La vacuna BNT162b2 redujo el 75% de los casos sintomáticos de COVID-19 a la 2da dosis en personal de salud.

## Todos los casos positivos para SARS-CoV-2

- Número de casos
- N° de días de exposición previas
- Tasa por 10.000 días persona
- Tasa de reducción comparada con no vacunados (IC 95%)
- Tasa ajustada de reducción comparada con no vacunados (IC 95%)

## Casos sintomáticos de COVID-19

- Número de casos
- N° de días de exposición previas
- Tasa por 10.000 días persona
- Tasa de reducción comparada con no vacunados (IC 95%)
- Tasa ajustada de reducción comparada con no vacunados (IC 95%)

No Vacunados	Vacunados	
	1-14 días posterior a la 1era dosis	15-28 días posterior a la 1era dosis
89	55	26
120575	100433	88126
7.4	5.5	3.0
-	26% (-4 a 47)	60% (38 a 74)
-	30% (2 a 50)	75% (72 a 84)
60	28	11
120575	100433	88126
5.0	2.8	1.2
-	44% (12 a 64)	75% (52 a 87)
-	47% (17 a 66)	47% (71 a 92)

La positividad para SARS-CoV-2 se determinó mediante PCR. \*Las tasas de casos nuevos en vacunados en comparación con trabajadores de la salud no vacunados cada día se ajustaron para las tasas de exposición de la comunidad utilizando regresión Poisson. Las estimaciones ajustadas se restaron de 1 para obtener reducciones de tasas.

Fuente: Amit S et al. The Lancet. 2021;



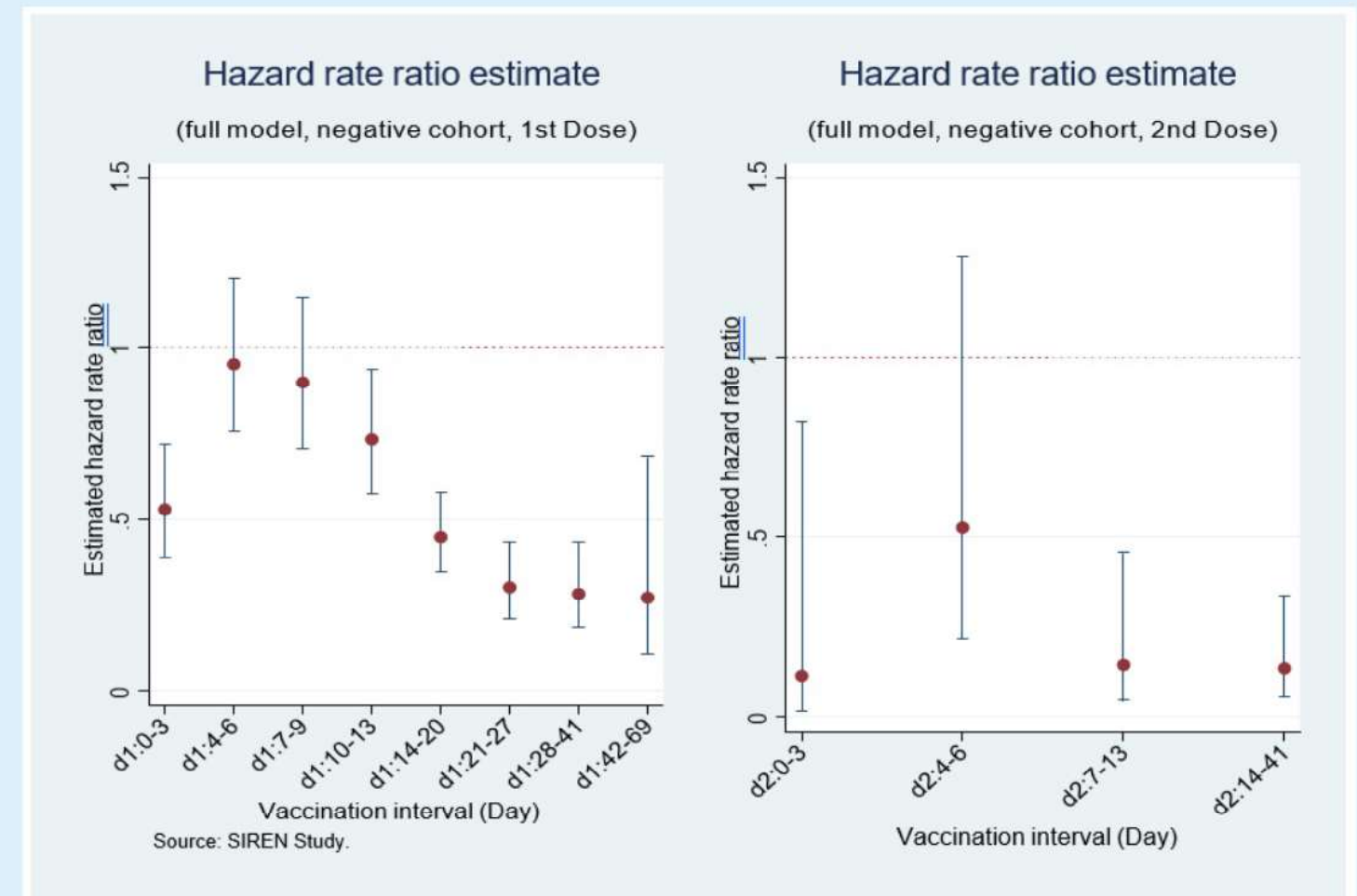
# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN MUNDO REAL: TRABAJADORES DE SALUD, REINO UNIDO



## Estudio *SIREN*

### Estudio multicéntrico retrospectivo de cohortes (8/12/2020-5/2/2021)

- **Objetivo:** describir los factores asociados a la cobertura de la vacuna BNT162b2 y ChAdOx-1 y la efectividad temprana de la vacuna BNT162b2 contra las infecciones (asintomáticas y sintomáticas).
- **Población:** personal de salud de instituciones públicas (administrativo y asistencial) con riesgo de exposición laboral.
- **Método:** 2 cohortes: **Positivos** (Serología SARS-CoV-2 positiva o historial de infección previa) y **Negativos** (Anticuerpos negativos y sin resultado previo positivo). Control con hisopado quincenal y prueba de anticuerpos mensual hasta positivizar o fin de estudio.
- **Análisis:**
  - **n total:** 23,324 pacientes,
  - **Análisis demográfico:** 104 hospitales. (84% mujeres, 86% con atención directa al paciente y 66% con rol clínico.
  - **Comorbilidades:** El 26% presentaba al menos una comorbilidad (Asma, Diabetes mellitus, Obesidad > frec)



Fuente: Hall, V, et al. The Lancet. (Pre-print), Feb 2021;.

# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN MUNDO REAL: TRABAJADORES DE SALUD, REINO UNIDO



## Estudio *SIREN*

Grupo Vacuna	Total de días por persona	Numero de PCR positivas	Densidad de incidencia por cada 10.000 Días-persona	HR no ajustado (IC 95%) *	HR ajustado (IC 95%) **
<b>Cohorte total</b>					
Sin vacunar	710587	977	14	Referencia	Referencia
d1 ≥21	87278	71	8	0.43 (0.23-0.64)	0.30 (0.15-0.45)
d2 ≥7	20978	9	4	0.23 (0.06-0.40)	0.15 (0.04-0.26)
<b>Cohorte negativa</b>					
Sin vacunar	442605	902	20	Referencia	Referencia
d1 ≥21	59748	66	11	0.33 (0.17-0.49)	0.28 (0.14-0.42)
d2 ≥7	14746	8	5	0.18 (0.04-0.31)	0.14 (0.03-0.24)
<b>Cohorte positiva**</b>					
Sin vacunar	267982	75	3	-	-
d1 ≥21	27530	5	2	-	-
d2 ≥7	6232	1	2	-	-

Una dosis única de la vacuna BNT162b2 (Pfizer) demostró una **efectividad del 72% (95% CI 58-86) 21 días después de la primera dosis** y del **86% (95% CI 76- 50 97) siete días después de la 2da dosis** en la cohorte de anticuerpos negativos.



# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN MUNDO REAL: ESCOCIA - VACUNAS PFIZER Y OXFORD/AZ



## Estudio prospectivo

**5.4 millones de registros**  
en base de datos nacional  
(incluye atención primaria,  
resultados de PCR, hospitalización)

Individuos que hayan recibido al  
menos una dosis entre el 08-dic-  
2020 hasta el 15-feb de 2021

Aprox. **99% de población de Escocia**

1er estudio en abarcar casi toda la  
población de un estado.

## Prevención de hospitalización a los 28-34 días

Pfizer/BioNTech



**85%**

IC 95% 76-91

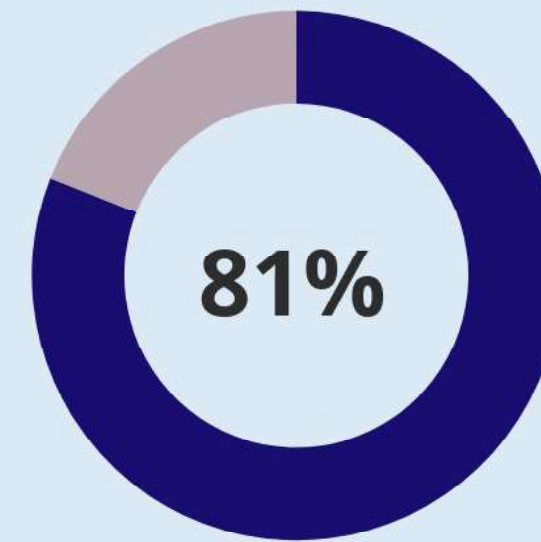
Oxford/Astra-Zeneca



**94%**

IC 95% 73-99

## Efecto en la prevención de hospitalización ajustado a las 2 vacunas\*



**81%**

IC 95% 73-99

En adultos  
>de 80 años

\*Período óptimo  
de efectividad a  
los 28 días.

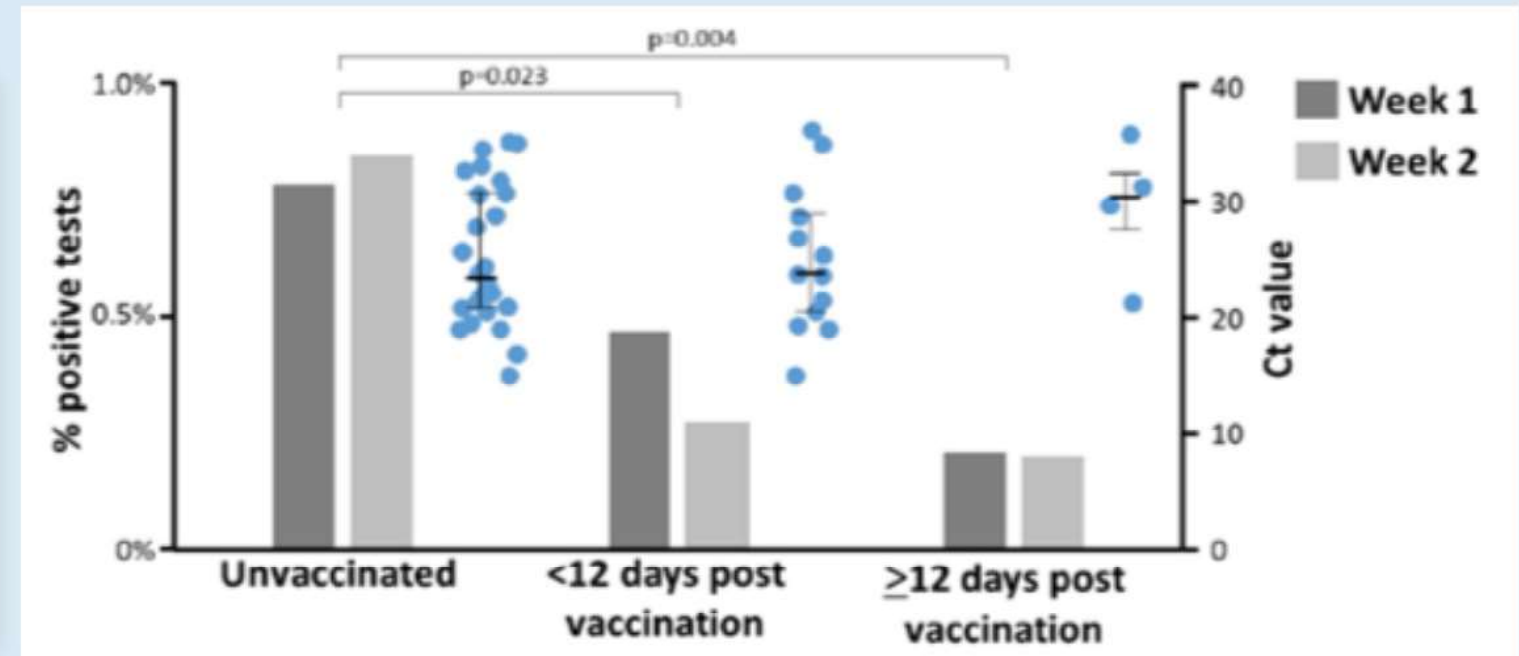


# EFFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN MUNDO REAL: PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN ASINTOMÁTICA



## Trabajadores de la salud

- **Estudio observacional prospectivo**
- **Período:** 18/01/21 al 31/01/21
- **Objetivo:** evaluar el efecto de la 1era primera dosis de BNT162b2 y la positividad de PCR-RT con valores de umbral de ciclo (Ct) en asintomáticos.
- **Endpoint:** Infección documentada por PCR antes y después del día 12.
- **Seroprevalencia de Acs Anti-SARS-CoV-2:** 7.2%



Semana 1: 4.408 RT-PCR  
Semana 2: 4.411 RT-PCR

PCR-RT Positiva\*

TS No Vacunados

26/3252 (0.80%)

TS Vacunados <12 días post vacunación

13/3535 (0.37%)

TS Vacunados >12 días post vacunación

4/1989 (0.27%)

\*Ct <36. TS: Trabajadores de salud.

## Conclusiones

- Disminución de **4 veces** el riesgo de infección asintomática a los 12 días de inmunización (medido por PCR-RT).
- La media de valor de Ct tendió a incrementar en los inmunizados (no significativo)
- Vacuna de Pfizer/BioNTech provee una elevada protección en región donde la cepa dominante es VOC B.1.1.7

Fuente: Weekes M, et al. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. 2021.



# Resumen global de la Efectividad de las vacunas contra COVID-19



Estudio	Vacuna	Nuevas infecciones	Hospitalización / Enfermedad Grave	Mortalidad
<b>Rossman et al.</b>	3.43 M (16-59 años) (+60 años) Al menos 1° dosis	<b>P-B</b> ↓ 49% a los 21 días post 1° dosis en >60 años.	<b>Hospitalización</b> ↓ 36% a los 21 días post 1° dosis <b>Enfermedad severa:</b> ↓ 29% a los 21 días post 1° dosis	N/A
<b>Chodick G, et al.</b>	503 K (> 16 años, esquema completo, PCR Negativa para SARS-CoV2)	<b>P-B</b> ↓ 51.4% desde el día 13-24 (p significativa desde el d18) ↓ 44.5% en <60 años ↓ 50.2% en >60 años	N/A	N/A
<b>Dagan N, et al.</b>	596 K (> 16 años, 14-20 días post 1° dosis y 7 post 2° dosis)	<b>P-B</b> <b>Infección confirmada por PCR:</b> D 14-20 post 1° dosis: ↓ 46% D 7 post 2° dosis: ↓ 92% <b>Infección sintomática:</b> D 14-20 post 1° dosis: ↓ 57% D 7 post 2° dosis: ↓ 94%	<b>Hospitalización por COVID-19</b> D 14-20 post 1° dosis: ↓ 74% D 7 post 2° dosis: ↓ 87% <b>Enfermedad severa:</b> D 14-20 post 1° dosis: ↓ 62% D 7 post 2° dosis: ↓ 87%	↓ 72% entre los días 14 a 20 posteriores a la 1° dosis
<b>Amit S, et al.</b>	9.1 K Personal de salud con alta exposición Al menos 1° dosis, días 1-14 y 15-28 post dosis	<b>P-B</b> <b>Infección confirmada por PCR:</b> D 1-14 post 1° dosis: ↓ 26% D 15-28 post 1° dosis: ↓ 60% <b>Infección sintomática:</b> D 1-14 post 1° dosis: ↓ 44% D 15-28 post 1° dosis: ↓ 75%	N/A	N/A
<b>Estudio SIREN Hall V, et al.</b>	23 K (Personal médico y administrativo del NHS)-Reino Unido	<b>P-B</b>	N/A	<b>Hospitalización por COVID-19</b> 21 días post 1° dosis: ↓ 72% 7 días post 2° dosis: ↓ 86%
<b>Vasileiou E, et al.</b>	5.4 M (99% de población de Escocia)	<b>P-B</b> <b>Ox-AZ</b>	N/A	<b>Pfizer/BioNTech</b> ↓ 85% a los 28-34 días <b>Oxford/Astra-Zeneca</b> ↓ 94% a los 28-34 días <b>Efecto global (2 vacunas admin)</b> ↓ 81% a los 28-34 días.
<b>Weekes M, et al.</b>	8.8 K (RT-PCR, SARS-CoV2 negativo, Seroprevalencia <7%)	<b>P-B</b>	<b>Infección asintomática</b> ↓ 2 veces el riesgo < 12 días post 1° dosis (p= 0.028) ↓ 4 veces el riesgo > 12 días post 1° dosis (p=0.004)	N/A

K: millar / M: millón / P-B: Pfizer&BioNTech / Ox-AZ: Oxford-AstraZeneca / ↓ disminución / N/A: No analizado.

Elaborada por: Dr. S. Tapia, Prof. J Medina (Cátedra de Enf. Infecc. UDELAR)





## CONCLUSIONES

- **LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19** (TODAS LAS APROBADAS Y AUTORIZADAS HASTA AHORA) **TIENEN UNA ALTA EFICACIA (100%)** PARA PREVENIR ENFERMEDAD GRAVE Y MUERTE.
- NO HAY **OMISIONES** EN LOS PROCESOS DE DESARROLLO, HAY **ACELERACIÓN**. LOS TIEMPOS SE ACORTAN PERO SIN PONER EN RIESGO LA SEGURIDAD.
- LAS VACUNAS (ARN/PFIZER, VECTOR VIRAL DE ASTRAZENECA Y VIRUS INACTIVADO CORONAVAC) **CUMPLEN EL OBJETIVO DE PREVENIR ENFERMEDADES GRAVES, HOSPITALIZACIÓN Y MUERTE.**



## CONCLUSIONES

- **12 VACUNAS SE ENCUENTRAN YA APROBADAS** DE EMERGENCIA PARA SU USO LO QUE REPRESENTA UN ÉXITO DE LA CIENCIA.
- LA MEJOR VACUNA ES: LA QUE ES **SEGURA, EFICAZ, LA QUE ESTÁ DISPONIBLE, LA QUE PUEDE INMUNIZAR MÁS GENTE, LA QUE PUEDE LLEGAR MÁS RÁPIDO, LA QUE SALVA VIDAS.**
- LA **EFICACIA, EFECTIVIDAD E IMPACTO** DE LAS VACUNAS SON PARÁMETROS QUE ESTAN SIENDO EVALUADOS BAJO MEDIDAS **NO FARMACOLÓGICAS** (USO DE MÁSCARA Y DISTANCIAMIENTO SOCIAL), POR LO TANTO PERSISTE LA PREGUNTA DE SU VARIABILIDAD FRENTE A CAMBIOS EN SU APLICACIÓN O EL ADVENIMIENTO DE **NUEVAS VARIABLES DE RIESGO** (VOCS).



# COVID-19: PREVENCIÓN INTEGRAL PARA MANTENERNOS SEGUROS.



HIGIENE DE MANOS



MÁSCARA



EVITAR AGLOMERACIONES



DISTANCIA



RECAMBIO DE AIRE



VACUNATE APENAS TENGAS  
LA OPORTUNIDAD





**¡Muchas gracias!**

 [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

 [@Infectologia\\_uy](https://twitter.com/Infectologia_uy)

 [@Dr\\_Julio\\_Medina](https://twitter.com/Dr_Julio_Medina)