

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

Inmunogenicidad de la vacuna Ad26.COVS.2 para COVID-19. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al. [Immunogenicity of the Ad26.COVS.2 Vaccine for COVID-19](#). JAMA March 11, 2021.

Análisis exploratorio de los registros de vacunación destaca la disminución de las tasas de SARS-CoV-2 en personas con vacunas recientes que no son COVID-19. Poletti P, Tirani M, Cereda D, et al. [Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy](#). JAMA Netw Open March 10, 2021.

Consideraciones epidemiológicas y evolutivas de los regímenes de dosificación de la vacuna contra el SARS-CoV-2. Saad-Roy CM, Morris SE, Metcalf JE, et al. [Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimes](#). Science 09 Mar 2021: eabg8663.

Persistencia de la respuesta de anticuerpos N-SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud, Londres, Reino Unido. Deinhardt-Emmer S, Böttcher S, Häring C, et al. [SARS-CoV-2 causes severe epithelial inflammation and barrier dysfunction](#). J Virol 2021.

Resistencia a los anticuerpos de las variantes B.1.351 y B.1.1.7 del SARS-CoV-2. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. [Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7](#). Nature March 8, 2021.

La vacunación Oxford-AstraZeneca COVID-19 indujo linfadenopatía en [18F] colina PET / CT, no solo un hallazgo de FDG. Nawwar AA, Searle J, Singh R, Lyburn ID. [Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccination induced lymphadenopathy on \[18F\]Choline PET/CT-not only an FDG finding](#). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar 4:1-2.

Azitromicina para el tratamiento comunitario de la sospecha de COVID-19 en personas con mayor riesgo de un curso clínico adverso en el Reino Unido (PRINCIPIO): ensayo aleatorizado, controlado, abierto y de plataforma adaptativa. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. [Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK \(PRINCIPLE\): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial](#). Lancet March 04, 2021.

Afectación neurológica en niños y adolescentes hospitalizados en los Estados Unidos por COVID-19 o síndrome inflamatorio multisistémico.

LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. [Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome](#). JAMA Neurol March 5, 2021.

Resumen Estadística Semanal

Immunogenicidad de la vacuna Ad26.COV2.S para COVID-19.

Fuente: Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al. [Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19](#). JAMA March 11, 2021.

- Evaluar la inmunogenicidad de la vacuna Ad26.COV2.S (Janssen / Johnson & Johnson) en humanos, incluida la cinética, la magnitud y el fenotipo de las respuestas inmunitarias humorales y celulares específicas de picos de SARS-CoV-2.
- Este estudio se realizó en un único centro clínico en Boston, Massachusetts, como parte de un ensayo clínico de fase 1 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Ad26.COV2.S.
- Los participantes fueron asignados al azar para recibir 1 o 2 inyecciones intramusculares con 5×10^{10} partículas virales o 1×10^{11} partículas virales de la vacuna Ad26.COV2.S o placebo administrada el día 1 y el día 57 (5 participantes en cada grupo).
- Las respuestas inmunitarias humorales incluyeron respuestas de anticuerpos de unión y neutralización en múltiples puntos de tiempo después de la inmunización. Las respuestas inmunitarias celulares incluyeron ensayos de tinción de citocinas intracelulares y basados en inmunospot para medir las respuestas de las células T.

Resultados.

- Se asignaron al azar veinticinco participantes (mediana de edad, 42; rango de edad, 22-52; 52% mujeres, 44% hombres, 4% indiferenciados), y todos completaron el ensayo hasta el punto final intermedio del día 71.
- Los anticuerpos de unión y neutralizantes emergieron rápidamente el día 8 después de la inmunización inicial en el 90% y el 25% de los receptores de la vacuna, respectivamente.
- El día 57, se detectaron anticuerpos de unión y neutralización en el 100% de los receptores de la vacuna después de una única inmunización. El día 71, los títulos medios geométricos de anticuerpos de unión específicos de picos fueron 2432 a 5729 y los títulos medios geométricos de anticuerpos neutralizantes fueron 242 a 449 en los grupos vacunados.
- Se indujo una variedad de subclases de anticuerpos, propiedades de unión al receptor de Fc y funciones antivirales. Se indujeron respuestas de células T CD4 + y CD8 +.
- En este estudio de fase 1, una única inmunización con Ad26.COV2.S indujo respuestas rápidas de anticuerpos de neutralización y unión, así como respuestas inmunes celulares.
- Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos de fase 3 para determinar la eficacia de la vacuna Ad26.COV2.S.

Análisis exploratorio de los registros de vacunación destaca la disminución de las tasas de SARS-CoV-2 en personas con vacunas recientes que no son COVID-19.

Fuente: Poletti P, Tirani M, Cereda D, et al. [Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy](#). *JAMA Netw Open* March 10, 2021;4(3):e211085.

- Se realiza un estudio de cohorte que analiza los casos de contacto en cuarentena, identificados entre el 20 de febrero y el 16 de abril de 2020, en la región de Lombardía en Italia. Los contactos se controlaron diariamente para detectar síntomas y se analizaron para detectar la infección por SARS-CoV-2, ya sea mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real utilizando hisopos nasofaríngeos o retrospectivamente mediante ensayos serológicos de IgG.
- Se seleccionaron contactos cercanos de individuos con COVID-19 confirmado por laboratorio como aquellos que pertenecen a grupos donde todos los individuos fueron seguidos para detectar síntomas y evaluados para la infección por SARS-CoV-2. Los datos abarcan los meses de febrero a junio de 2020.

Resultados

- En total, se analizaron 5484 contactos de casos (mediana [rango intercuartílico] edad, 50 [30-61] años; 3086 contactos femeninos [56,3%]), 2824 de los cuales (51,5%) dieron positivo para SARS-CoV-2 (mediana [rango intercuartílico] de edad, 53 [34-64] años; 1604 contactos femeninos [56,8%]).
- La proporción de personas infectadas que desarrollaron síntomas osciló entre el 18,1% (IC del 95%, 13,9% -22,9%) entre los participantes menores de 20 años y el 64,6% (IC del 95%, 56,6% -72,0%) para los de 80 años o más.
- La mayoría de los contactos infectados (1948 de 2824 individuos [69,0%]) no desarrollaron síntomas respiratorios o fiebre mayor o igual a 37,5 ° C. Sólo el 26,1% (IC del 95%, 24,1% -28,2%) de los individuos infectados menores de 60 años desarrollaron síntomas respiratorios o fiebre mayor o igual a 37,5 ° C; entre los participantes infectados mayores de 60 años, el 6,6% (IC del 95%, 5,1% -8,3%) desarrollaron una enfermedad crítica.
- Los pacientes femeninos tenían un 52,7% (IC del 95%, 24,4% -70,7%) menos probabilidades que los pacientes masculinos de desarrollar una enfermedad crítica después de la infección por SARS-CoV-2.
- Se confirma en este estudio de contactos cercanos de pacientes con infección por SARS-CoV-2, que más de la mitad de las personas dieron positivo al virus.
- La mayoría de las personas infectadas no desarrollaron síntomas respiratorios ni fiebre.
- La baja proporción de niños y adultos jóvenes que desarrollaron síntomas destaca los posibles desafíos para identificar fácilmente las infecciones por SARS-CoV-2.

Consideraciones epidemiológicas y evolutivas de los regímenes de dosificación de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

Fuente: Saad-Roy CM, Morris SE, Metcalf JE, et al. *Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimes*. Science 09 Mar 2021: eabg8663.

- Ante la escasez de dosis de vacunas y los desafíos logísticos, se proponen varias estrategias de despliegue para aumentar los niveles de inmunidad de la población al SARS-CoV-2.
- Surgen dos cuestiones críticas: cómo afectará el momento de la administración de la segunda dosis tanto a la dinámica de la infección como a las perspectivas de evolución del escape inmunológico viral a través de la acumulación de individuos parcialmente inmunes.
- Ambos dependen de la solidez de la respuesta inmune provocada por una sola dosis, en comparación con la inmunidad natural y de dos dosis.
- Sobre la base de un modelo inmunológico existente, se encuentra que a corto plazo, centrarse en una dosis generalmente disminuye las infecciones, pero los resultados a más largo plazo dependen de esta relativa robustez inmunológica.
- Se exploran tres escenarios de selección y encuentran que una política de dosis única puede aumentar el potencial de evolución antigénica bajo ciertas condiciones de inmunidad poblacional parcial.
- Se destaca la necesidad fundamental de analizar las cargas virales y cuantificar las respuestas inmunitarias después de una dosis de vacuna, y de intensificar los esfuerzos de vacunación en todo el mundo.

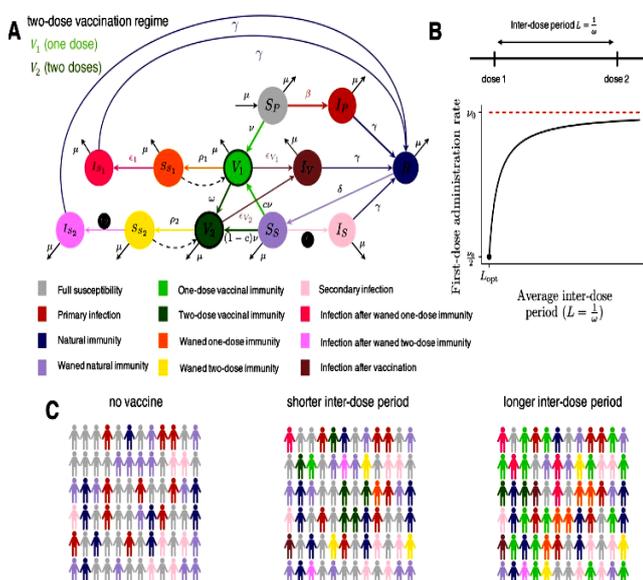


Fig. 1 Descripción del modelo inmunológico ampliado con regímenes de vacunación de una y dos dosis [basado en (13)].

(A) Diagrama de flujo del modelo que representa las transiciones entre clases inmunes (consulte el texto principal y Materiales y métodos para obtener una descripción completa de las clases y parámetros inmunes).

(B) Diagrama del período entre dosis (1ω) considerado entre la primera y la segunda dosis de vacuna y su relación con la velocidad de administración de la primera dosis de vacuna v . La tasa máxima alcanzable es v_0 para una estrategia de una sola dosis, y se supone que v disminuye exponencialmente a su valor más bajo $v_0 / 2$ cuando se emplea una estrategia de dos dosis con un período entre dosis que corresponde a la recomendación clínica (L_{opt}).

(C) Esquema representativo de la composición social de varias clases inmunes para el modelo SIR (S) sin vacunación (izquierda), el modelo extendido con un período corto entre dosis (centro) y el modelo extendido con una dosis intermedia larga período (derecha).

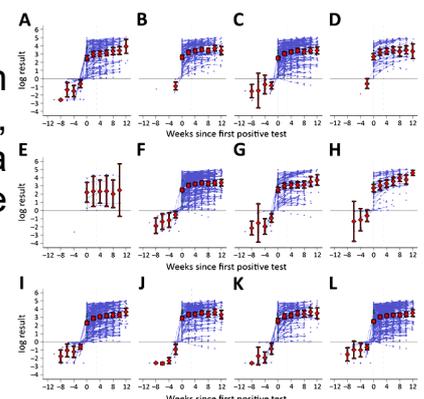
DIAGNÓSTICO

Persistencia de la respuesta de anticuerpos N-SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud, Londres, Reino Unido.

Fuente: Deinhardt-Emmer S, Böttcher S, Häring C, et al. [SARS-CoV-2 causes severe epithelial inflammation and barrier dysfunction. J Virol 2021.](#)

- La vigilancia serológica prospectiva del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo en 1.069 trabajadores de la salud en Londres, Reino Unido, demostró que los títulos de anticuerpos contra la nucleocápside se mantuvieron estables y sostenidos durante <12 semanas en 312 participantes seropositivos. Este hallazgo fue consistente en todas las variables demográficas y clínicas y contrasta con los informes de disminución de anticuerpos a corto plazo.
- En este estudio, la seropositividad de anticuerpos N fue del 29% entre los trabajadores de la salud y se produjo un aumento pequeño y sostenido en los títulos de anticuerpos durante 12 semanas. El aumento podría explicarse por el refuerzo natural de los anticuerpos a través de la exposición repetida al SARS-CoV-2; sin embargo, no hubo evidencia de aumentos agudos y esporádicos de anticuerpos en participantes seropositivos, y observamos poca desviación de una tendencia lineal general.
- La alta seroprevalencia inicial y las bajas tasas de seroconversión subsiguientes indican que la mayoría de las exposiciones ocurrieron antes de que comenzara la vigilancia. La baja seroincidencia después de abril podría atribuirse a cambios en las prácticas de control de infecciones hospitalarias y al cierre nacional.
- Estos hallazgos demuestran la estabilidad a corto plazo de los títulos de anticuerpos N en el personal sanitario, independientemente de las diferencias demográficas o clínicas.
- Los participantes seropositivos que no informaron ningún diagnóstico de COVID-19 o enfermedad previa (incluso síntomas leves o atípicos) demostraron las mismas tendencias de anticuerpos que aquellos que informaron síntomas o COVID-19 confirmado en laboratorio, lo que respalda la prueba de anticuerpos N como un indicador de vigilancia confiable. Aunque la seroreversión es poco común, tales tasas, si se mantienen, pueden ser preocupantes a largo plazo.

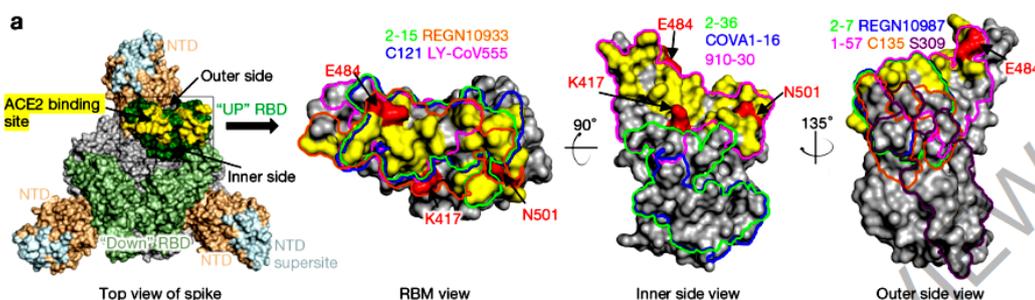
- Por razones desconocidas, los N-anticuerpos parecen más estables que los S-anticuerpos a corto plazo, a pesar de no demostrar ningún papel funcional; queda por responder si esta estabilidad persistirá durante períodos de seguimiento más prolongados.



Resistencia a los anticuerpos de las variantes B.1.351 y B.1.1.7 del SARS-CoV-2.

Fuente: Wang P, Nair MS, Liu L, et al. [Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7](#). Nature March 8, 2021.

- La reciente aparición de nuevas variantes B.1.1.7 del SARS-CoV-2 en el Reino Unido y B.1.351 en Sudáfrica es motivo de preocupación debido a su supuesta facilidad de transmisión y extensas mutaciones en la proteína de pico.
- Se informa que B.1.1.7 es refractario a la neutralización por la mayoría de los mAb del dominio N-terminal (NTD) del pico y relativamente resistente a unos pocos mAbs del dominio de unión al receptor (RBD). No es más resistente al plasma de convalecencia ni al suero de vacunado.
- Los hallazgos en B.1.351 son más preocupantes en el sentido de que esta variante no solo es refractaria a la neutralización por la mayoría de los mAb de NTD, sino también por múltiples mAb individuales para el motivo de unión al receptor en RBD, en gran parte debido a una mutación E484K.
- B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma convaleciente (9,4 veces) y sueros vacunados (10,3-12,4 veces).
- B.1.351 y variantes emergentes con mutaciones de pico similares presentan nuevos desafíos para la terapia con mAb y amenazan la eficacia protectora de las vacunas actuales.

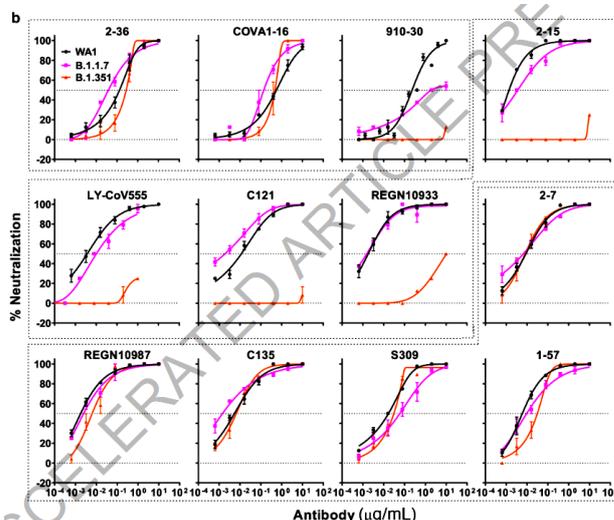


Susceptibilidad de B.1.1.7 y B.1.351 a la neutralización por mAbs.

a, Huellas de mAbs neutralizantes en el RBD. Panel izquierdo, vista superior del pico de SARS-CoV-2 con un RBD en la conformación "arriba" (pdb: 6zgg).

RBD y NTD son de color verde y melocotón, respectivamente. Las posiciones de los lados "interior" y "exterior" se indican en el RBD "arriba" con el sitio de unión de ACE2 de color amarillo. Los tres paneles de la derecha muestran las huellas de anticuerpos en RBD.

b, Neutralización de virus B.1.1.7, B.1.351 y WT mediante mAbs RBD seleccionados. Los datos son la media \pm SEM de los triplicados técnicos y representan uno de los dos experimentos independientes. La neutralización mediante mAbs de control negativo se muestra en la Fig. 2a de datos extendidos.

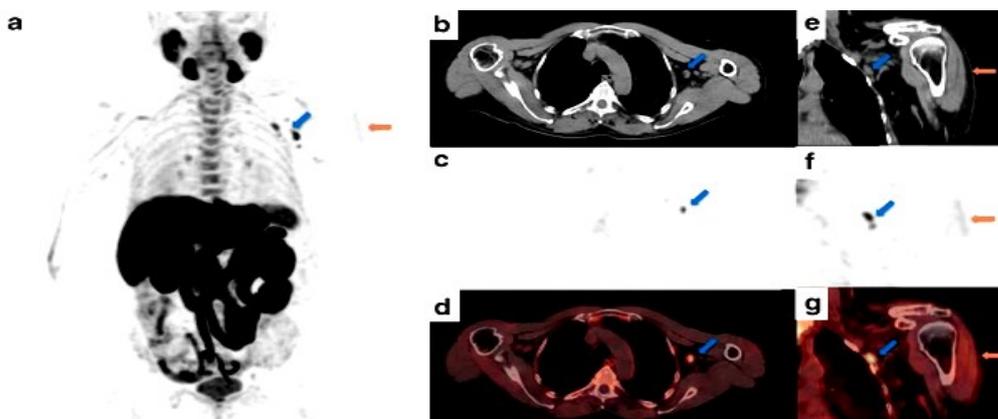


VACUNA

La vacunación Oxford-AstraZeneca COVID-19 indujo linfadenopatía en [18F] colina PET / CT, no solo un hallazgo de FDG.

Fuente: Nawwar AA, Searle J, Singh R, Lyburn ID. [Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccination induced lymphadenopathy on \[18F\]Choline PET/CT-not only an FDG finding.](#) *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar 4:1-2.

- La linfadenopatía se observa en algunas personas después de la vacunación.
- Se presenta el reporte de caso de un paciente con cáncer que se sometió a PET / CT 3 días después de la vacunación, la captación ganglionar fue reactiva en la axila.



- Figura Colina PET / CT, proyección de intensidad máxima (MIP): a. presenta una captación leve mal definida en el brazo izquierdo (flecha naranja) y áreas de captación focal intensa en la axila izquierda (flecha azul). La inyección del marcador se realizó a través de la fosa antecubital derecha (contralateral), por lo que no es una causa potencial.
- Los ganglios mediastínicos e hiliares de pequeño volumen simétricos levemente ávidos son un hallazgo benigno común.
- La TC axial, la PET con colina [18F] y la PET / TC con colina [18F] fusionada del tórax (B, C, D) demuestran captación en los ganglios axilares izquierdos de nivel I / II. La TC coronal, la PET con colina [18F] y la PET / TC con colina [18F] fusionada de la parte superior del brazo izquierdo demuestran captación dentro del músculo deltoides (E, F, G).
- El paciente tenía antecedentes de haber recibido la vacuna Oxford-AstraZeneca COVID-19 en la parte superior del brazo izquierdo 3 días antes.
- Una captación en la parte superior del brazo izquierdo (deltoides) está de acuerdo con esto.
- La correlación clínica respalda que la captación nodal sea reactiva, relacionada con la vacunación reciente.
- Este caso introduce PET / CT asociada con los programas actuales de vacunación pandémica COVID-19 en [18F] Colina, que si no se conoce, puede resultar en una interpretación incorrecta de la imagen y un aumento inadvertido de la enfermedad.

Azitromicina para el tratamiento comunitario de la sospecha de COVID-19 en personas con mayor riesgo de un curso clínico adverso en el Reino Unido (PRINCIPIO): ensayo aleatorizado, controlado, abierto y de plataforma adaptativa.

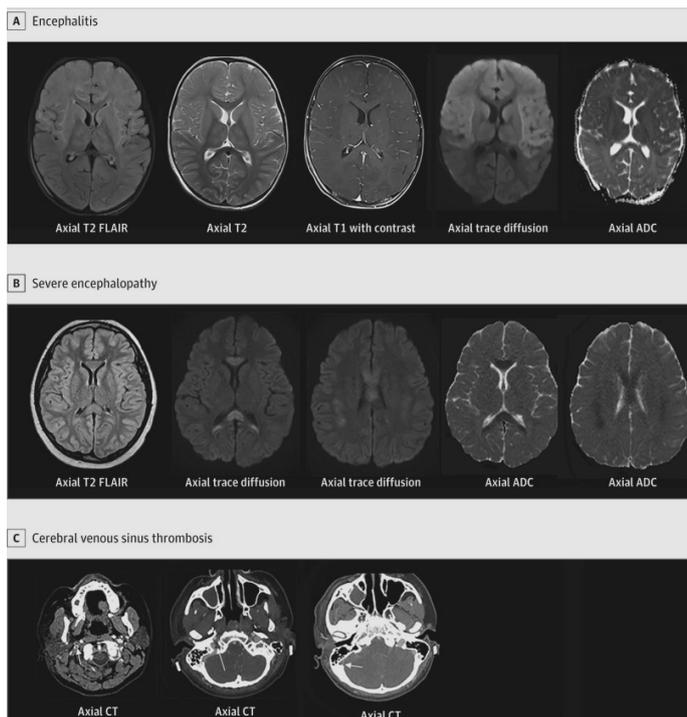
Fuente: PRINCIPLE Trial Collaborative Group. [Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK \(PRINCIPLE\): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial.](#) Lancet March 04, 2021.

- Se evalúa la efectividad de la Azitromicina para tratar la sospecha de COVID-19 entre las personas de la comunidad que tenían un mayor riesgo de complicaciones.
- En este ensayo aleatorizado de intervenciones contra COVID-19, de atención primaria, abierto, de múltiples brazos, con plataforma adaptativa, con sede en el Reino Unido, de intervenciones contra COVID-19 en personas con mayor riesgo de un curso clínico adverso (PRINCIPIO).
- Asignaron al azar a personas de 65 años o más, o 50 años o más con al menos una comorbilidad, que se había sentido mal durante 14 días o menos con sospecha de COVID-19, a la atención habitual más Azitromicina 500 mg al día durante tres días, la atención habitual más otras intervenciones o la atención habitual sola.
- El ensayo tuvo dos criterios de valoración coprimarios medidos dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización: el tiempo hasta la primera recuperación autoinformada, analizado mediante un exponencial bayesiano por partes, y el ingreso hospitalario o la muerte relacionada con COVID-19, analizado mediante un modelo de regresión logística bayesiano. Los participantes elegibles con datos de resultado se incluyeron en el análisis primario y los que recibieron el tratamiento asignado se incluyeron en el análisis de seguridad.
- Se encontró poca evidencia de un beneficio significativo en el grupo de Azitromicina más atención habitual en el tiempo hasta la primera recuperación informada versus la atención habitual sola (cociente de riesgo 1 · 08, intervalo de credibilidad bayesiano del 95% [ICC] 0 · 95 a 1 · 23), lo que equivale a un beneficio estimado en el tiempo medio hasta la primera recuperación de 0 · 94 días (95% BCI -0 · 56 a 2 · 43).
- La probabilidad de que hubiera un beneficio clínicamente significativo de al menos 1 · 5 días en el tiempo hasta la recuperación fue de 0 · 23. 16 (3%) de 500 participantes en el grupo de Azitromicina más atención habitual y 28 (3%) de 823 participantes en el grupo de atención habitual sola fueron hospitalizados (beneficio absoluto en porcentaje 0 · 3%, 95% BCI -1 · 7 a 2 · 2). No hubo muertes en ninguno de los grupos de estudio.
- Los resultados de seguridad fueron similares en ambos grupos. Dos (1%) de 455 participantes en el grupo de Azitromicina más atención habitual y cuatro (1%) de 668 participantes en el grupo de atención habitual informaron ingreso al hospital durante el ensayo, no relacionado con COVID-19.

Afectación neurológica en niños y adolescentes hospitalizados en los Estados Unidos por COVID-19 o síndrome inflamatorio multisistémico.

Fuente: LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. [Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome](#). JAMA Neurol March 5, 2021.

- En este estudio de 1.695 pacientes de 21 años o menos hospitalizados en 61 hospitales de EE. UU. por COVID-19 agudo o síndrome inflamatorio multisistémico, 365 (22%) tenían compromiso neurológico.
- Entre los que tienen afectación neurológica, 322 (88%) tuvieron síntomas transitorios y sobrevivieron, y 43 (12%) desarrollaron condiciones potencialmente mortales clínicamente adjudicadas para estar asociadas con COVID-19, incluida encefalopatía grave (n = 15; 5 con lesiones esplénicas), ictus (n = 12), infección / desmielinización del SNC (n = 8), síndrome de Guillain-Barré / variantes (n = 4) y edema cerebral fulminante agudo (n = 4).
- En este estudio, la afectación neurológica fue común en niños y adolescentes con hospitalización relacionada con COVID-19 y es en su mayoría transitoria.
- Un espectro de afectación neurológica potencialmente mortal ocurrió con poca frecuencia y se asoció con una inflamación más extrema y secuelas graves.
- Los estudios inmunológicos futuros de respuestas inmunitarias mediadas por células y citocinas en individuos jóvenes pueden proporcionar información sobre la patogenia de la enfermedad neurológica en COVID-19 y MIS-C.
- Los pacientes con afectación neurológica menos grave podrían tener secuelas en el futuro. Se necesita un seguimiento a largo plazo de los pacientes pediátricos con compromiso neurológico relacionado con COVID-19 para evaluar los efectos sobre la cognición y el desarrollo.



Imágenes representativas del sistema nervioso central de pacientes con afectación neurológica relacionada con COVID-19 potencialmente mortal
Imágenes representativas del sistema nervioso central de pacientes con afectación neurológica relacionada con COVID-19 potencialmente mortal .

RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 05 marzo 2020	
Casos en el día	750
Casos acumulados	54 835
Casos activos	4 546
Fallecidos	3
Altas en el día	752
Sábado 06 marzo 2020	
Casos en el día	
Casos acumulados	55 693
Casos activos	4 510
Fallecidos	4
Altas en el día	890
Domingo 07 marzo 2020	
Casos en el día	873
Casos acumulados	56 566
Casos activos	4 457
Fallecidos	2
Altas en el día	930

Lunes 08 marzo 2020	
Casos en el día	1041
Casos acumulados	57 607
Casos activos	4 606
Fallecidos	2
Altas en el día	884
Martes 09 marzo 2020	
Casos en el día	772
Casos acumulados	58 379
Casos activos	4 516
Fallecidos	5
Altas en el día	857
Miércoles 10 marzo 2020	
Casos en el día	778
Casos acumulados	59 157
Casos activos	4 646
Fallecidos	4
Altas en el día	634
Jueves 11 marzo 2020	
Casos en el día	752
Casos acumulados	59 919
Casos activos	4 646
Fallecidos	4
Altas en el día	768

ENLACES DE INTERÉS

- Wang P, Wang M, Yu J, et al. [Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization](#). bioRxiv 2021.
- Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, Bloom JD. [Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016](#). bioRxiv 2021.
- Ozaki K, Reinhard CT. [The future lifespan of Earth's oxygenated atmosphere](#). Nat. Geosci 2021.
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M. et al. [Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein](#). Nature March 2021.