

# BOLETÍN SEMANAL COVID-19

## TABLA DE CONTENIDO

**Tendencias en los patrones de incidencia y transmisión de COVID-19 en Valencia, España.** *García CR, Iftimi A, Briz-Redón A, et al. [Trends in Incidence and Transmission Patterns of COVID-19 in Valencia, Spain](#). JAMA Netw Open. 2021*

**Impresión inmunológica de la respuesta de anticuerpos en pacientes con COVID-19.** *Aydillo T, Rombauts A, Stadlbauer D, et al. [Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients](#). Nat Commun 2021; 12, 3781.*

**Reducción de la carga salival de SARS-CoV-2 con el uso de enjuagues bucales: ensayo clínico piloto aleatorizado.** *De Paula Eduardo F, Corrêa L, Heller D, et al. [Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: a randomized pilot clinical trial](#). Heliyon 2021.*

**Mayor transmisibilidad y propagación mundial de variantes preocupantes del SARS-CoV-2 a junio de 2021.** *Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. [Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021](#). Eurosurveillance 2021*

**Infecciones posteriores a la vacunación por SARS-CoV-2 e incidencia de la presunta variante B.1.427 / B.1.429 entre el personal sanitario de un centro médico académico del norte de California.** *Jacobson KB, Pinsky BA, Rath ME, et al. [Post-vaccination SARS-CoV-2 infections and incidence of presumptive B.1.427/B.1.429 variant among healthcare personnel at a northern California academic medical center](#). Clin Inf Dis 2021.*

**Respuestas inmunitarias humorales y celulares contra las variantes del SARS-CoV-2 y los coronavirus humanos después de una única vacunación con BNT162b2.** *Stankov MV, Cossmann A, Bonifacius A, et al. [Humoral and cellular immune responses against SARS-CoV-2 variants and human coronaviruses after single BNT162b2 vaccination](#). Clin Inf Dis 2021.*

**Información sobre la transmisión domiciliar del SARS-CoV-2 a partir de una encuesta serológica basada en la población.** *Bi Q, Lessler J, Eckerle I, et al. [Insights into household transmission of SARS-CoV-2 from a population-based serological survey](#). Nat Commun 2021.*

**Investigaciones**

**Resumen Estadística Semanal**

## Tendencias en los patrones de incidencia y transmisión de COVID-19 en Valencia, España.

Fuente: García CR, Iftimi A, Briz-Redón A, et al. [Trends in Incidence and Transmission Patterns of COVID-19 in Valencia, Spain](#). *JAMA Netw Open*. 2021; 4(6):e2113818.

- Este estudio de cohorte epidemiológico unicéntrico de pacientes con SRAS-CoV-2 se realizó en el Hospital General Universitario de Valencia (población en la zona de influencia del hospital, 364.000), un hospital de tercer nivel.
- El estudio incluyó a todos los pacientes consecutivos con COVID-19 aislado en casa desde el inicio de la pandemia de COVID-19 el 19 de febrero hasta el 31 de agosto de 2020.
- Se incluyeron los casos de infección por SARS-CoV-2 confirmados por la presencia de anticuerpos IgM o un resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en un hisopo nasofaríngeo. También se incluyeron los casos en los que los pacientes con resultados de laboratorio negativos cumplían criterios diagnósticos y clínicos.
- El principal resultado fue la caracterización de los patrones de difusión y las conexiones entre los 20 barrios de Valencia durante el brote.
- Para recrear la red de transmisión, se estudiaron las conexiones entrantes y salientes para cada región y se estimó el riesgo relativo de infección.
- En total, se incluyeron 2646 pacientes en el análisis. La edad media (DE) fue de 45,3 (22,5) años; 1203 (46%) eran hombres y 1442 (54%) eran mujeres (faltaban datos para 1); y la mortalidad global fue del 3,7%.
- La incidencia de casos de SRAS-CoV-2 fue mayor en los barrios con mayores ingresos familiares ( $\beta_2$  [para el ingreso medio por hogar] = 0,197; IC del 95%, 0,057-0,351) y mayor densidad de población ( $\beta_1$  [habitantes por km<sup>2</sup>] = 0,228 ; IC del 95%, 0,085-0,387).
- Las correlaciones con las variables meteorológicas no fueron estadísticamente significativas.
- Este estudio de diseminación local del SARS-COV-2 reveló patrones de transmisión no evidentes entre áreas geográficamente desconectadas.
- Los resultados sugieren que las medidas de contención hechas a medida podrían reducir la transmisión y que los hospitales, incluidas las instalaciones de pruebas, desempeñan un papel crucial en la transmisión de enfermedades.
- En consecuencia, la dinámica local de la propagación del SARS-CoV-2 podría informar el bloqueo estratégico de vecindarios específicos para detener el contagio y evitar un bloqueo en toda la ciudad.

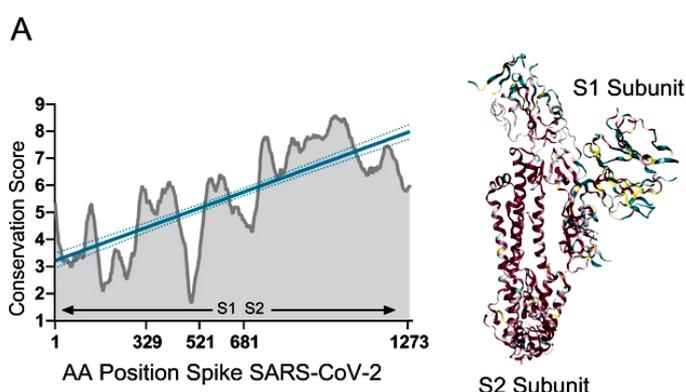
# INMUNOLOGÍA

## Impresión inmunológica de la respuesta de anticuerpos en pacientes con COVID-19.

Fuente: Aydillo T, Rombauts A, Stadlbauer D, et al. *Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients*. *Nat Commun* 2021; 12, 3781.

- Además del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), los seres humanos también son susceptibles a otros seis coronavirus, para los cuales son frecuentes las exposiciones consecutivas a coronavirus estacionales divergentes y relacionados antigénicamente.
- A pesar de la prevalencia de la pandemia de COVID-19 y de la investigación en curso, la naturaleza de la respuesta de anticuerpos contra el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo no está clara.
- Los autores perfilan longitudinalmente la respuesta inmune humoral temprana contra el SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) y cuantifican los niveles de inmunidad preexistente a los coronavirus estacionales OC43, HKU1 y 229E,
- Se encuentra un fuerte refuerzo, efecto sobre las regiones conservadas pero no variables de la proteína de pico de betacoronavirus OC43 y HKU1.
- Tal refuerzo de memoria de anticuerpos para los coronavirus humanos se correlaciona negativamente con la inducción de IgG e IgM contra el pico de SARS-CoV-2 y la proteína de la nucleocápsida.
- Los hallazgos proporcionan evidencia de impronta inmunológica por infecciones anteriores por coronavirus estacionales que pueden modular potencialmente el perfil de anticuerpos contra la infección por SARS-CoV-2.

Conservación de la proteína S del SARS-CoV-2.



Se generó una alineación de secuencia múltiple mediante el algoritmo ConSurf (<https://consurf.tau.ac.il>) utilizando la cadena A de la proteína espiga SARS-CoV-2 en estado cerrado (PDB ID 6VXX) como referencia. Las puntuaciones de conservación de aminoácidos se clasificaron en nueve niveles. También se muestra la estructura de la proteína SARS-CoV-2 S (cadena A) con residuos de aminoácidos coloreados según la conservación en una escala de verde (1, la más variable) a violeta oscuro (9, la más conservada).

## Reducción de la carga salival de SARS-CoV-2 con el uso de enjuagues bucales: ensayo clínico piloto aleatorizado.

Fuente: De Paula Eduardo F, Corrêa L, Heller D, et al. [Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: a randomized pilot clinical trial](#). Heliyon 2021.

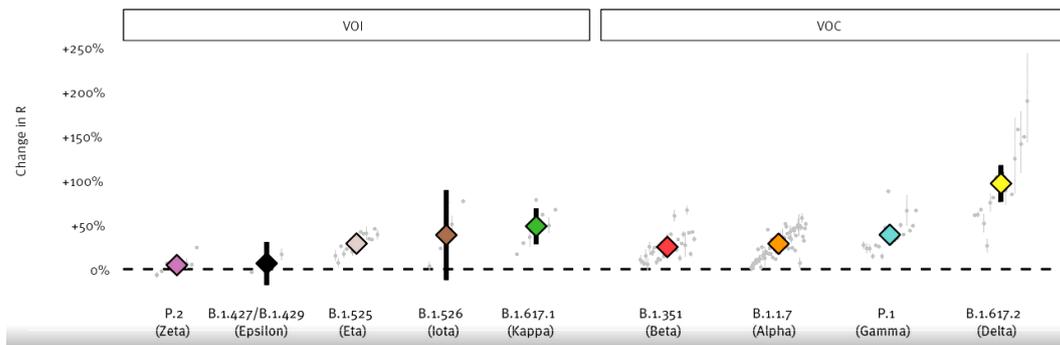
- La saliva de los pacientes con COVID-19 tiene una alta carga viral de SARS-CoV-2. El riesgo de propagación del virus es alto y los procedimientos para reducir la carga viral en la cavidad bucal son importantes.
- Hasta la fecha, se han realizado pocas investigaciones sobre el efecto de los enjuagues bucales sobre la carga viral salival del SARS-CoV-2.
- Este ensayo clínico piloto aleatorizado de un solo centro investigó si tres tipos de enjuague bucal con soluciones que contienen cloruro de cetilpiridinio al 0.075% más lactato de zinc al 0.28% (CPC + Zn), peróxido de hidrógeno al 1.5% (HP) o gluconato de clorhexidina al 0.12% (CHX) reducen la carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva en diferentes momentos.
- Se reclutaron sesenta pacientes positivos para SARS-CoV-2 y se dividieron aleatoriamente en un grupo de placebo (enjuague oral con agua destilada) y otros grupos según el tipo de enjuague bucal.
- Se recolectaron muestras de saliva de los participantes antes del enjuague (T0), inmediatamente después del enjuague (T1), 30 min después del enjuague (T2) y 60 min después del enjuague (T3). La carga viral salival de SARS-CoV-2 se midió mediante ensayos de qRT-PCR.
- El enjuague con HP y CPC + Zn dio como resultado mejores reducciones en la carga viral, con reducciones de  $15,8 \pm 0,08$  y  $20,4 \pm 3,7$  veces en T1, respectivamente. Aunque el grupo CPC + Zn mantuvo una reducción de  $2,6 \pm 0,1$  veces en T3, esta tendencia no se observó para HP.
- El enjuague bucal HP resultó en una reducción significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 hasta 30 minutos después del enjuague ( $6,5 \pm 3,4$ ).
- El enjuague bucal CHX redujo significativamente la carga viral en T1, T2 y T3 (reducciones de  $2,1 \pm 1,5$ ,  $6,2 \pm 3,8$  y  $4,2 \pm 2,4$  veces, respectivamente).
- En conclusión, el enjuague bucal con CPC + Zinc y CHX resultó en una reducción significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 en la saliva hasta 60 minutos después del enjuague, mientras que el enjuague bucal HP resultó en una reducción significativa hasta 30 minutos después del enjuague.
- Estos resultados animan a realizar más estudios y sugieren que estos productos podrían considerarse como estrategias de mitigación de riesgos para los pacientes infectados con SARS-CoV-2.

# VARIANTE

## Mayor transmisibilidad y propagación mundial de variantes preocupantes del SARS-CoV-2 a junio de 2021.

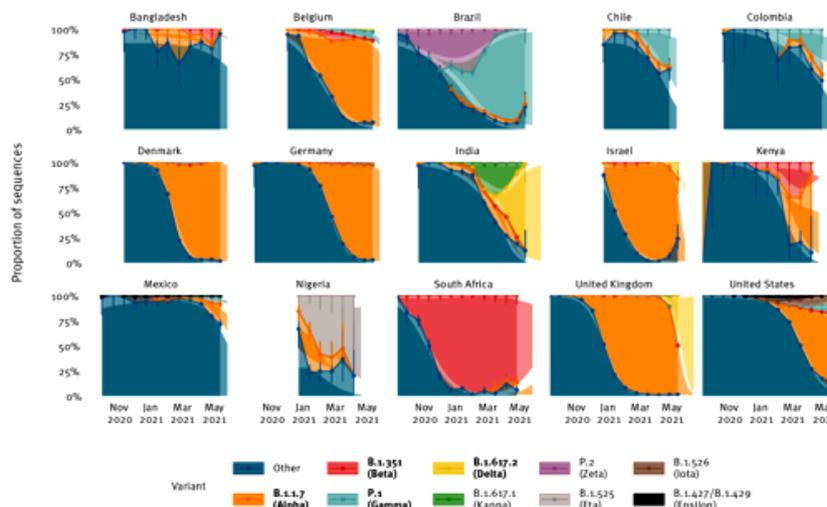
Fuente: Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. [Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021](#). *Eurosurveillance* 2021.

- Se presenta un análisis global de la propagación de variantes del SARS-CoV-2 recientemente surgidas y estiman los cambios en los números de reproducción efectivos a nivel específico del país utilizando datos de secuencia de GISAID.
- Casi todos los países investigados demostraron un rápido reemplazo de linajes que circulaban anteriormente por variantes de interés designadas por la Organización Mundial de la Salud, con aumentos estimados de transmisibilidad del 29% (IC del 95%: 24–33), 25% (IC del 95%: 20–30) , 38% (95% CI: 29-48) y 97% (95% CI: 76-117), respectivamente, para B.1.1.7, B.1.351, P.1 y B.1.617.2.



Cambio estimado en el número de reproducción efectiva de variantes del SARS-CoV-2 en relación con las no variantes, 64 países, datos hasta el 3 de junio de 2021.

R: número de reproducción efectivo; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; COV: variante de interés; VOI: variante de interés. Los puntos y las líneas representan la media y los intervalos de confianza del 95%.  
Coloreado: estimación agrupada (modelo de efectos aleatorios); gris: estimaciones de países individuales.



Proporciones de variantes empíricas y modeladas de variantes del SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo, 15 países, datos hasta el 3 de junio de 2021.

## **Infecciones posteriores a la vacunación por SARS-CoV-2 e incidencia de la presunta variante B.1.427 / B.1.429 entre el personal sanitario de un centro médico académico del norte de California.**

*Fuente: Jacobson KB, Pinsky BA, Rath ME, et al. [Post-vaccination SARS-CoV-2 infections and incidence of presumptive B.1.427/B.1.429 variant among healthcare personnel at a northern California academic medical center](#). Clin Inf Dis 2021.*

- En este proyecto de mejora de la calidad, se recopila información demográfica y clínica de casos de SARS-CoV-2 posteriores a la vacuna (PVSC), definidos como personal de atención médica (HCP) con NAAT de SARS-CoV-2 positivo después de recibir  $\geq 1$  dosis de vacuna.
- Las muestras disponibles se analizaron para detectar mutaciones L452R, N501Y y E484K mediante RT-PCR.
- Se comparó la prevalencia de mutaciones entre los no vacunados, los primeros posvacunados ( $\leq 14$  días después de la dosis 1), los parcialmente vacunados (prueba positiva  $> 14$  días después de la dosis 1 y  $\leq 14$  días después de la dosis 2) y los completamente vacunados ( $> 14$  días después de la dosis 2) PVSC.
- Desde diciembre de 2020 hasta abril de 2021,  $> = 23,090$  HCPS recibieron al menos una dosis de una vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en ARNm, y ocurrieron 660 casos de HCP de SARS-CoV-2, de los cuales 189 fueron PVSC.
- Entre las PVSC, 114 (60,3%), 49 (25,9%) y 26 (13,8%) fueron posvacunación temprana, parcialmente vacunadas y completamente vacunadas, respectivamente.
- De 261 muestras disponibles de HCP vacunados y no vacunados, 103 (39,5%), incluidas 42 PVSC (36,5%), tenían la mutación L452R supuestamente B.1.427 / B.1.429.
- Al ajustar a la prevalencia comunitaria de B.1.427 / B.1.429, las PVSC no tuvieron un riesgo significativamente elevado de infección por B.1.427 / B.1.429 en comparación con el HCP no vacunado.
- La mayoría de las PVSC se produjeron antes del inicio esperado de la inmunidad completa derivada de la vacuna.
- El presunto B.1.427 / B.1.429 no fue más prevalente en los casos posteriores a la vacuna que en el HCP del SARS-CoV-2 no vacunado.
- Las medidas continuas de control de infecciones, en particular  $\leq 14$  días después de la vacunación, y la vigilancia continua de variantes en PVSC son imperativas para controlar los futuros aumentos repentinos de SARS-CoV-2.

# VACUNA

## Respuestas inmunitarias humorales y celulares contra las variantes del SARS-CoV-2 y los coronavirus humanos después de una única vacunación con BNT162b2.

Fuente: Stankov MV, Cossmann A, Bonifacius A, et al. [Humoral and cellular immune responses against SARS-CoV-2 variants and human coronaviruses after single BNT162b2 vaccination.](#) *Clin Inf Dis* 2021.

- Los anticuerpos neutralizantes inducidos por vacunas son clave para combatir la pandemia de COVID-19. Sin embargo, los retrasos en la inmunización de refuerzo debido a la disponibilidad limitada de vacunas pueden dejar a las personas vulnerables a la infección y a un curso prolongado o grave de la enfermedad.
- La aparición de variantes preocupantes (VOC) del SARS-CoV-2, B.1.1.7 (Reino Unido), B.1.351 (Sudáfrica) y P.1 (Brasil), puede exacerbar este problema, ya que los dos últimos son capaces de evadir el control de los anticuerpos.
- Se evalúan las respuestas humorales y de células T contra SARS-CoV-2 WT, VOC y coronavirus humanos endémicos (hCoV) que se indujeron después de una vacunación única y doble con BNT162b2.
- A pesar de la IgG fácilmente detectable contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína SARS-CoV-2 S en el día 14 después de una única vacunación, la inhibición de la entrada de la célula huésped impulsada por el SARS-CoV-2 S fue débil y particularmente baja para la Variante B.1.351.
- Las frecuencias de células T específicas de SARS-CoV-2 WT y VOC fueron bajas en muchos vacunados después de la aplicación de una dosis única y se vieron influenciadas por la inmunidad contra el hCoV endémico.
- La segunda vacunación aumentó significativamente las frecuencias de células T reactivas para las variantes WT, B.1.1.7 y B.1.351.
- Estos resultados cuestionan si los anticuerpos neutralizantes contribuyen significativamente a la protección contra COVID-19 con una sola vacunación y sugieren que la inmunidad celular es fundamental para las defensas tempranas contra COVID-19.

Convalescent COVID-19 patients				COVID-19 Severity			
N =	Age in years (range)	Male/female	Weeks since diagnosis (range)	outpatient	hospitalized	ICU	
37	41 (19-74)	13/24	9.03 (3-38)	33	1	3	Fig. 1
26	37 (19-57)	10/16	8.5 (3-36)	25	1	0	Fig. 3A Suppl. Fig. S3 Fig. 4A
20	54 (20-84)*	12/8	10.1 (7-14)	4	9	7	
BNT162b2 vaccinees							
148	40.6 (22-66)	63/85	NA	NA	NA	NA	

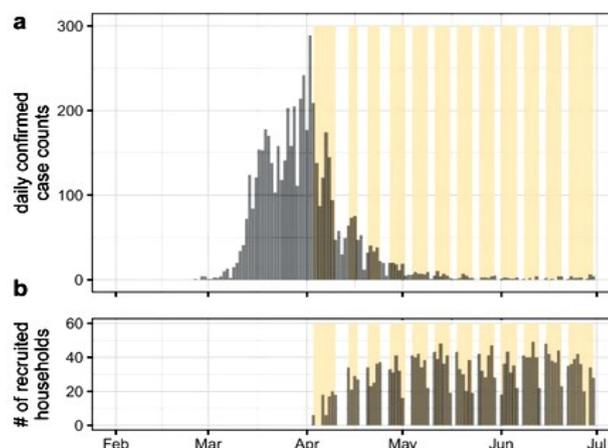
Características de los pacientes convalecientes con COVID-19 y vacunados con BNT162b2

## Información sobre la transmisión domiciliar del SARS-CoV-2 a partir de una encuesta serológica basada en la población.

Fuente: Bi Q, Lessler J, Eckerle I, et al. [Insights into household transmission of SARS-CoV-2 from a population-based serological survey](#). Nat Commun 2021.

- Comprender el riesgo de infección por exposiciones en el hogar y la comunidad y la transmisibilidad de infecciones asintomáticas es fundamental para el control del SARS-CoV-2.
- La evidencia previa limitada se basa principalmente en pruebas virológicas, que desproporcionadamente pasan por alto infecciones leves y asintomáticas. Es más probable que las medidas serológicas capturen a todos los individuos previamente infectados.
- Se aplican modelos de transmisión domiciliar a los datos de una encuesta serológica poblacional transversal, basada en el hogar, de 4.534 personas  $\geq 5$  años de 2.267 hogares inscritos de abril a junio de 2020 en Ginebra, Suiza.
- Se descubre que el riesgo de infección por exposición a un solo miembro del hogar infectado de  $\geq 5$  años (17,3%, 13,7-21,7) era más de tres veces mayor que el de las exposiciones fuera del hogar durante la primera ola pandémica (5,1%, 4,5%). 5.8).
- Los niños pequeños tenían un menor riesgo de infección por parte de los miembros del hogar.
- Los adultos en edad laboral tenían el mayor riesgo de infección fuera del hogar.
- Los miembros del hogar asintomáticos seropositivos tenían un 69,4% menos de probabilidades (95% CrI, 31,8-88,8%) de infectar a otro miembro del hogar en comparación con los que informaron síntomas, lo que representa el 14,5% (95% CrI, 7,2-22,7%) de todas las infecciones del hogar.

Curva epidémica y período de reclutamiento de la encuesta serológica de hogares.



a Casos confirmados diarios de COVID-19 notificados en Ginebra hasta el 1 de julio de 2020. b Número diario de hogares reclutados durante el período de estudio de 12 semanas. El primer caso detectado en el cantón de Ginebra se notificó el 26 de febrero y la primera ola epidémica duró aproximadamente dos meses.

Las bandas amarillas indican los períodos de tiempo de inscripción al estudio para cada semana. Esto incluye los 4438 hogares inscritos en el estudio SEROCov-POP, no restringidos a los hogares completos utilizados en estos análisis para los que se disponía del estado serológico de todos los miembros del hogar.

# INVESTIGACIONES

## **Imatinib en pacientes con COVID-19 grave: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.**

Fuente: Aman J, Duijvelaar E, Botros L, et al. [Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial](#). *Lancet Resp Med* 2021.

Los primeros datos clínicos sugieren que el inhibidor de la tirosina quinasa imatinib revierte la fuga capilar pulmonar. En este gran ECA, imatinib no redujo el tiempo hasta la interrupción de la ventilación y el oxígeno suplementario durante más de 48 horas consecutivas en 385 pacientes con COVID-19 que requirieron oxígeno suplementario. Los efectos observados sobre la supervivencia (8% frente a 14% con placebo) se atenuaron después del ajuste de los desequilibrios iniciales.

## **Tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico en niños.**

Fuente: McArdle AJ, Vito O, Patel H. [Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children](#). *NEJM* 2021.

Gran cohorte de observación de 614 niños de 32 países, sin evidencia de que la recuperación de MIS-C difiera después del tratamiento primario con IgIV sola, IgIV más glucocorticoides o glucocorticoides solos, aunque pueden surgir diferencias significativas a medida que se acumulan más datos.

## **Síndrome inflamatorio multisistémico en niños: terapia inicial y resultados.**

Fuente: Son BF, Murray N, Friedman K, et al. [Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes](#). *NEJM* 2021.

Datos de vigilancia de 518 pacientes hospitalizados menores de 21 años que tenían MIS-C y fueron admitidos en 1 de 58 hospitales de EE. UU. En el análisis emparejado por puntuación de propensión, el tratamiento inicial con IgIV más glucocorticoides (103 pacientes) se asoció con un menor riesgo de disfunción cardiovascular en el día 2 o después que la IgIV sola (103 pacientes) (17% frente a 31%).

## **Variante L452R del pico de SARS-CoV-2 evade la inmunidad celular y aumenta la infectividad.**

Fuente: Son BF, Murray N, Friedman K, et al. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes*. *NEJM* 2021.

Este estudio demuestra que al menos dos mutaciones naturales en el SARS-CoV-2 RBM, L452R e Y453F, escapan a la inmunidad celular restringida por HLA y promueven aún más la afinidad hacia el receptor viral ACE2. La mutación L452R también aumenta la estabilidad de la proteína S y la infectividad viral.

## RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

<b>Viernes 11 junio 2020</b>	
Casos en el día	1 372
Casos acumulados	156 238
Casos activos	6 806
Fallecidos	12
Altas en el día	1 027
<b>Sábado 12 junio 2020</b>	
Casos en el día	1 470
Casos acumulados	157 708
Casos activos	6 806
Fallecidos	12
Altas en el día	1 027
<b>Domingo 13 junio 2020</b>	
Casos en el día	1 349
Casos acumulados	159 057
Casos activos	7 048
Fallecidos	11
Altas en el día	1 096

<b>Lunes 14 junio 2020</b>	
Casos en el día	1 537
Casos acumulados	30 834
Casos activos	7 418
Fallecidos	8
Altas en el día	1 159
<b>Martes 15 junio 2020</b>	
Casos en el día	1 403
Casos acumulados	161 997
Casos activos	7 625
Fallecidos	12
Altas en el día	1 184
<b>Miércoles 16 junio 2020</b>	
Casos en el día	1 418
Casos acumulados	163 415
Casos activos	7 742
Fallecidos	5
Altas en el día	1 296
<b>Jueves 17 junio 2020</b>	
Casos en el día	1 481
Casos acumulados	164 896
Casos activos	7 748
Fallecidos	9
Altas en el día	1 466

### ENLACES DE INTERÉS

Braunstein SL, Slutsker JS, Lazar R, et al. [Epidemiology of reported HIV and other sexually transmitted infections during the COVID-19 pandemic, New York City.](#) J Inf Dis 2021

Liu C, Ginn HM, Dehnirattisai W, et al. [Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum.](#) Cell 2021.

Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K et al. [Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination.](#) JAMA June 17, 2021.