

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

La memoria de células T específica de SARS-CoV-2 se mantiene en pacientes convalecientes por COVID-19 durante 10 meses con el desarrollo exitoso de células T de memoria similares a células madre. *Jung JH, Rha MS, Sa M, et al. [SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. Nat Commun 2021.](#)*

Alta seroprevalencia de SARS-CoV-2 en niños y adultos en la estación de esquí austriaca de Ischgl. *Knabl L, Mitra T, Kimpel J. et al. [High SARS-CoV-2 seroprevalence in children and adults in the Austrian ski resort of Ischgl. Commun Med. 2021.](#)*

Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (CoronaVac) en niños y adolescentes sanos: ensayo clínico de fase 1/2, doble ciego, aleatorizado y controlado. *Han B, Song Y, Li C, et al. [Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine \(CoronaVac\) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Inf Dis 2021.](#)*

Las variantes naturales en la proteína espiga del SARS-CoV-2 señalan puntos críticos estructurales y funcionales con implicaciones para la profilaxis y las estrategias terapéuticas. *Pokhrel S, Kraemer BR, Burkholz S. et al. [Natural variants in SARS-CoV-2 Spike protein pinpoint structural and functional hotspots with implications for prophylaxis and therapeutic strategies. Sci Rep 2021.](#)*

Respuestas de anticuerpos inducidas por la vacuna de ARNm de COVID-19 contra tres variantes del SARS-CoV-2. *Jalkanen P, Kolehmainen P, Häkkinen HK, et al. [COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants. Nat Commun 2021.](#)*

Efecto de las mutaciones naturales del SARS-CoV-2 sobre la estructura, conformación y antigenicidad de las espigas. *Gobeil MC, Janowska K, McDowell S, et al. [Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity. Science 24 Jun 2021: eabi6226.](#)*

Base estructural para una mayor infectividad y evasión inmune de las variantes del SARS-CoV-2.

Fuente: Cai Y, Zhang J, Xiao T, et al. [Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 variants. Science 24 Jun 2021: eabi9745.](#)

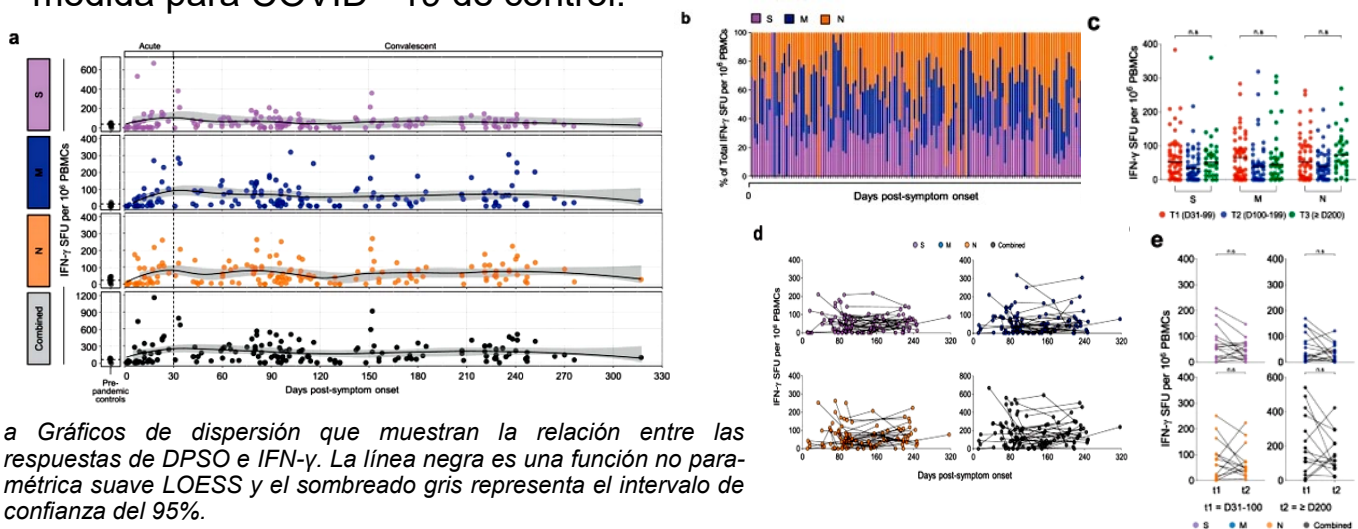
Investigaciones

Resumen Estadística Semanal

La memoria de células T específica de SARS-CoV-2 se mantiene en pacientes convalecientes por COVID-19 durante 10 meses con el desarrollo exitoso de células T de memoria similares a células madre.

Fuente: Jung JH, Rha MS, Sa M, et al. [SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells](#). Nat Commun 2021.

- Las células T de memoria contribuyen a la rápida eliminación viral durante la reinfección, pero la longevidad y la diferenciación de las células T de memoria específicas del SARS-CoV-2 siguen sin estar claras.
- Se realizan ensayos ex vivo para evaluar las respuestas de células T CD4 + y CD8 + específicas de SARS-CoV-2 en pacientes convalecientes con COVID-19 hasta 317 días después del inicio de los síntomas (DPSO).
- Se encontró que las respuestas de las células T de memoria se mantienen durante el período de estudio independientemente de la gravedad de COVID-19.
- Se observó polifuncionalidad sostenida y capacidad de proliferación de células T específicas de SARS-CoV-2.
- Entre las células T CD4 + y CD8 + específicas de SARS-CoV-2 detectadas por marcadores inducidos por activación, la proporción de células T de memoria similares a células madre (TSCM) aumenta, alcanzando un máximo de aproximadamente 120 DPSO.
- El desarrollo de células TSCM se confirma mediante tinción con multímeros de MHC-I específicos de SARS-CoV-2.
- Teniendo en cuenta la capacidad de autorrenovación y la multipotencia de las células TSCM, los datos sugieren que las células T específicas del SARS-CoV-2 son duraderas después de la recuperación de COVID-19, por lo que respaldan la viabilidad de programas de vacunación efectivos como medida para COVID-19 de control.



a Gráficos de dispersión que muestran la relación entre las respuestas de DPSO e IFN- γ . La línea negra es una función no paramétrica suave LOESS y el sombreado gris representa el intervalo de confianza del 95%.

b La composición de las respuestas de IFN- γ específicas de S, M o N entre las respuestas de IFN- γ totales en cada individuo. c Las respuestas de IFN- γ se compararon entre T1 ($n = 49$, 31-99 DPSO), T2 ($n = 41$, 100-199 DPSO) y T3 ($n = 31$, ≥ 200 DPSO). d, e Las respuestas de IFN- γ se analizaron en muestras rastreadas longitudinalmente ($n = 103$) de 39 individuos.

EPIDEMIOLOGÍA

Alta seroprevalencia de SARS-CoV-2 en niños y adultos en la estación de esquí austriaca de Ischgl.

Fuente: Knabl L, Mitra T, Kimpel J. et al. [High SARS-CoV-2 seroprevalence in children and adults in the Austrian ski resort of Ischgl](#). *Commun Med*. 2021.

- Entre el 21 y el 27 de abril de 2020, se realizó un estudio epidemiológico transversal dirigido a toda la población de Ischgl (n = 1867), de la cual se pudo incluir el 79% (n = 1473, incluidos 214 niños).
- El estudio involucró un PCR de SARS-CoV-2, pruebas de anticuerpos y cuestionarios estructurados. Se utilizó un modelo matemático para ayudar a comprender la influencia de la seroprevalencia determinada en la transmisión del virus.
- La seroprevalencia fue del 42,4% (intervalo de confianza (IC) del 95%: 39,8–44,7).
- Los individuos menores de 18 años mostraron una seroprevalencia significativamente menor del 27,1% (IC del 95%: 21,3-33,6) que los adultos (45%; IC del 95%: 42,2-47,7; OR de 0,455; IC del 95%: 0,356-0,682, p <0,001).
- De los individuos seropositivos, al 83,7% no se les había diagnosticado previamente una infección por SARS-CoV-2. El curso clínico fue generalmente leve.
- Durante los dos meses anteriores, se habían registrado dos muertes relacionadas con COVID-19, correspondientes a una tasa de letalidad por infección del 0,25% (IC del 95%: 0,03 a 0,91).
- Solo 8 (0,5%) individuos fueron diagnosticados recientemente de estar infectados con SARS-CoV-2 durante este estudio.
- Ischgl fue afectado de forma temprana por el SARS-CoV-2, lo que provocó una alta seroprevalencia local del 42,4%, que fue menor en los individuos menores de 18 años que en los adultos.
- El modelo matemático sugiere que se produjo una disminución drástica de los individuos recién infectados en Ischgl a finales de abril debido al doble impacto de las intervenciones no farmacológicas y una alta inmunización de la población de Ischgl.
- Se investigó la cantidad de personas que habían sido infectadas previamente con el virus en Ischgl en abril de 2020, midiendo anticuerpos, proteínas sanguíneas producidas en respuesta al virus, contra el SARS-CoV-2.
- Se encontró que estos anticuerpos estaban presentes en el 42,4% de las personas analizadas y que la mayoría de estas infecciones, que en general eran leves, no se habían detectado previamente.
- Los niños tenían menos probabilidades de tener estos anticuerpos en comparación con los adultos.
- Se encontró que la posterior disminución de las infecciones por SARS-CoV-2 probablemente fue causada por una combinación de inmunidad en la población de Ischgl y de intervenciones no farmacéuticas.

Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (CoronaVac) en niños y adolescentes sanos: ensayo clínico de fase 1/2, doble ciego, aleatorizado y controlado.

Fuente: Han B, Song Y, Li C, et al. [Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine \(CoronaVac\) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial.](#) *Lancet Inf Dis* 2021.

- Se realizó un ensayo clínico de fase 1/2, doble ciego, aleatorizado y controlado de CoronaVac en niños y adolescentes sanos de 3 a 17 años. Se excluyeron las personas con antecedentes de infección o exposición al SARS-CoV-2.
- El criterio de valoración principal de seguridad fueron las reacciones adversas dentro de los 28 días posteriores a cada inyección en todos los participantes que recibieron al menos una dosis. El criterio de valoración principal de inmunogenicidad evaluado en la población por protocolo fue la tasa de seroconversión del anticuerpo neutralizante al SARS-CoV-2 vivo a los 28 días después de la segunda inyección.
- En el perfil de seguridad combinado de la fase 1 y la fase 2, cualquier reacción adversa dentro de los 28 días posteriores a la inyección ocurrió en 56 (26%) de 219 participantes en el grupo de 1 · 5 µg, 63 (29%) de 217 en el 3 · 0 µg grupo, y 27 (24%) de 114 en el grupo de solo alumbre, sin diferencia significativa ($p = 0 · 55$).
- La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve y moderada. El dolor en el lugar de la inyección fue el evento reportado con más frecuencia (73 [13%] de 550 participantes), ocurriendo en 36 (16%) de 219 participantes en el grupo de 1 · 5 µg, 35 (16%) de 217 en el 3 · 0 µg grupo y dos (2%) en el grupo de solo alumbre. Al 12 de junio de 2021, solo se informó un evento adverso grave de neumonía en el grupo de solo alumbre, que se consideró no relacionado con la vacunación.
- En la fase 1, se observó seroconversión del anticuerpo neutralizante después de la segunda dosis en 27 de 27 participantes en el grupo de 1 · 5 µg y 26 de 26 participantes en el grupo de 3 · 0 µg, con los títulos medios geométricos de 55 · 0 y 117 · 4. En la fase 2, se observó seroconversión en 180 de 186 participantes en el grupo de 1 · 5 µg y 180 de 180 participantes en el grupo de 3 · 0 µg, con los títulos medios geométricos de 86 · 4.
- CoronaVac fue tolerado e indujo respuestas humorales en niños y adolescentes de 3 a 17 años. Los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la dosis de 30 µg fueron más altos que los de la dosis de 1,5 µg.
- Los resultados apoyan el uso de una dosis de 3 · 0 µg con un calendario de dos inmunizaciones para estudios adicionales en niños y adolescentes.

VARIANTE

Las variantes naturales en la proteína espiga del SARS-CoV-2 señalan puntos críticos estructurales y funcionales con implicaciones para la profilaxis y las estrategias terapéuticas.

Fuente: Pokhrel S, Kraemer BR, Burkholz S. et al. [Natural variants in SARS-CoV-2 Spike protein pinpoint structural and functional hotspots with implications for prophylaxis and therapeutic strategies](#). Sci Rep 2021.

- En diciembre de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), como la causa de neumonía con dificultad respiratoria grave y brotes en Wuhan, China.
- La propagación rápida y global del SARS-CoV-2 resultó en la pandemia del coronavirus 2019 (COVID-19).
- A principios de la pandemia, hubo variaciones virales genéticas limitadas. A medida que millones de personas se infectaron, surgieron múltiples sustituciones de un solo aminoácido.
- Muchas de estas sustituciones no tienen consecuencias. Sin embargo, algunas de las nuevas variantes muestran una mayor tasa de infección, una enfermedad más grave y una menor sensibilidad a los tratamientos y profilaxis actuales.
- De particular importancia en la transmisión del SARS-CoV-2 son las mutaciones que ocurren en la proteína Spike (S), la proteína de la envoltura externa viral que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana (hACE2).
- Se realiza un análisis exhaustivo de 441,168 secuencias de virus individuales aisladas de seres humanos en todo el mundo.
- A partir de las secuencias individuales, identifican 3540 sustituciones de aminoácidos únicas en la proteína S.
- El análisis de estas diferentes variantes en la proteína S identificó importantes sitios funcionales y estructurales en la proteína.
- Esta información puede orientar el desarrollo de vacunas y terapias eficaces para ayudar a detener la propagación de la pandemia de COVID-19.

Respuestas de anticuerpos inducidas por la vacuna de ARNm de COVID-19 contra tres variantes del SARS-CoV-2.

Fuente: Jalkanen P, Kolehmainen P, Häkkinen HK, et al. [COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants](#). *Nat Commun* 2021.

- Como el SARS-CoV-2 ha estado circulando durante más de un año, se están desarrollando o en uso clínico docenas de candidatos a vacunas. La vacuna de ARNm de BNT162b2 COVID-19 induce anticuerpos neutralizantes específicos de proteína de pico asociados con inmunidad protectora. La aparición de las variantes B.1.1.7 y B.1.351 ha suscitado preocupaciones sobre la reducción de la eficacia de la vacuna y el aumento de las tasas de reinfección. Aquí mostramos que después de la segunda dosis, los sueros de trabajadores de la salud vacunados con BNT162b2 (n = 180) neutralizan efectivamente la variante SARS-CoV-2 con la sustitución D614G y la variante B.1.1.7, mientras que la neutralización de la variante B.1.351 se reduce cinco veces. A pesar de la reducción, el 92% de los vacunados seronegativos tienen un título de neutralización > 20 para la variante B.1.351, lo que indica cierta protección. Los títulos de neutralización de los vacunados excedieron los de los pacientes con COVID-19 no hospitalizados recuperados. Nuestro trabajo proporciona evidencia de que la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 induce la neutralización cruzada de al menos algunas de las variantes circulantes del SARS-CoV-2.

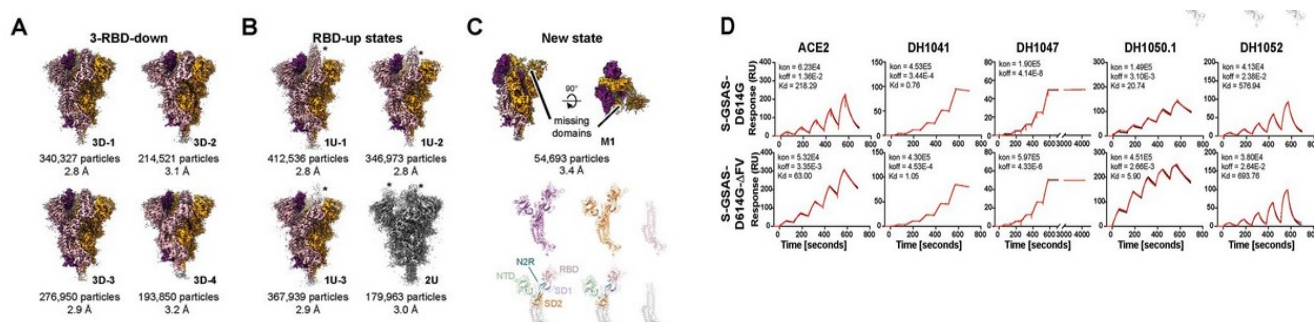
VARIANTE

Efecto de las mutaciones naturales del SARS-CoV-2 sobre la estructura, conformación y antigenicidad de las espigas.

Fuente: Gobeil MC, Janowska K, McDowell S, et al. [Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity](#). Science 24 Jun 2021: eabi6226.

Las variantes del SARS-CoV-2 con múltiples mutaciones en picos permiten una mayor transmisión y resistencia a los anticuerpos. Aquí, combinamos análisis crio-EM, vinculantes y computacionales para estudiar picos variantes, incluido uno que estuvo involucrado en la transmisión entre visones y humanos, y otros que se originaron y se propagaron en poblaciones humanas. Todas las variantes mostraron un aumento de la unión al receptor ACE2 y una mayor propensión a los estados de aumento de RBD. Mientras que la adaptación al visón resultó en la desestabilización del pico, el pico B.1.1.7 (Reino Unido) equilibró las mutaciones estabilizadoras y desestabilizadoras. Un efecto desestabilizador local de la mutación RBD E484K estuvo implicado en la resistencia de las variantes B.1.1.28 / P.1 (Brasil) y B.1.351 (Sudáfrica) a los anticuerpos neutralizantes. Nuestros estudios revelaron efectos alostéricos de mutaciones y diferencias mecánicas que impulsan la transmisión entre especies o el escape de la neutralización de anticuerpos.

Estructuras y antigenicidad del ectodominio de pico de Δ FV asociado al visón.

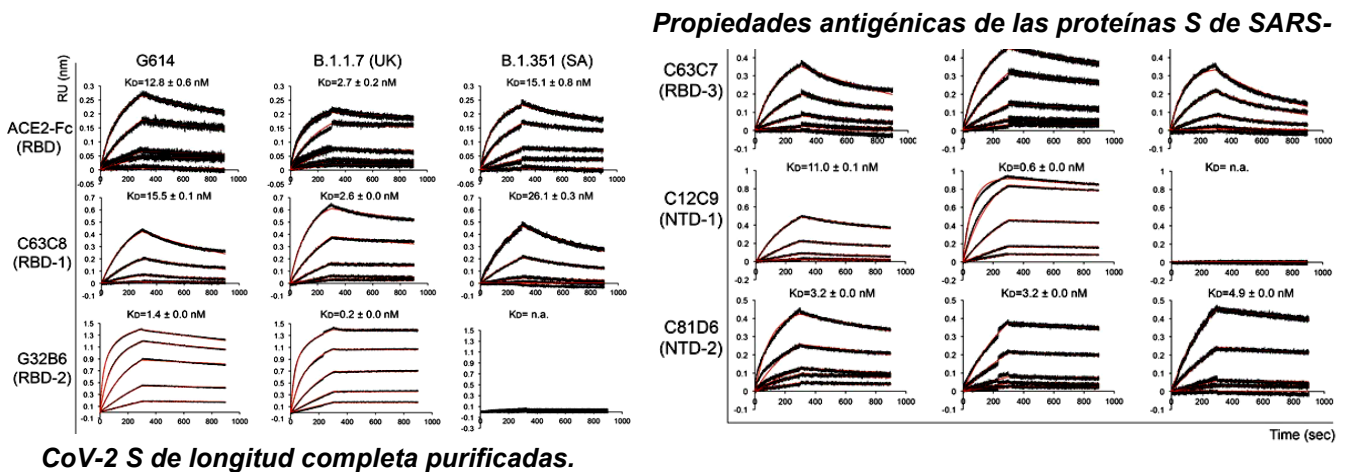


(A) Estados 3-RBD-down; 3D-1 (EMDB: 23549, PDB: 7LWL), 3D-3 (EMDB: 23548, PDB: 7LWK), 3D-2 (EMDB: 23546, PDB: 7LWI), 3D-4 (EMDB: 23547, PDB: 7LWJ). (B) Estados de RBD-up, incluidos 3 estados de 1-RBD-up: 1U-1 (EMDB: 23550, PDB: 7LWM), 1U-2 (EMDB: 23551, PDB: 7LWN), 1U-3 (EMDB: 23552, PDB: 7LWO) y un estado de 2-RBD-up (EMDB: 23553, PDB: 7LWP). Los asteriscos se colocan junto a RBD en la posición "arriba". (C) Un estado, M1 (EMDB: 23554, PDB: 7LWQ) que carece de la subunidad S1 y el subdominio SD2 de uno de los tres protómeros. El panel superior muestra dos vistas de la reconstrucción crio-EM girada 90°, el panel central muestra los protómeros individuales coloreados para que coincidan con los colores del panel superior, el panel inferior muestra los protómeros con RBD de color salmón, NTD verde, SD1 azul, SD2 naranja y la subunidad S2 gris. (D) Unión del ectodominio del receptor ACE2 (dirigido por RBD) y los anticuerpos DH1041 y DH1047 (dirigidos por RBD, neutralizantes), DH1050.1 (dirigidos por NTD, neutralizantes) y DH1052 (dirigidos por NTD, no neutralizantes) a D614G (arriba) y B.1.1.7 (abajo) picos, medidos por SPR usando cinética de ciclo único. Las líneas rojas son los sensogramas de enlace y las líneas negras muestran ajustes de los datos a un modelo de enlace de Langmuir 1:1. La tasa de activación (k_{on} , $M^{-1}s^{-1}$), la tasa de desactivación (k_{off} , s^{-1}) y la afinidad (KD , nM) para cada interacción se indican en los recuadros.

Base estructural para una mayor infectividad y evasión inmune de las variantes del SARS-CoV-2.

Fuente: Cai Y, Zhangf J, Xiao T, et al. [Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 variants](#). Science 24 Jun 2021: eabi9745.

- Varias variantes de rápida propagación del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se han convertido en las cepas circulantes dominantes en la pandemia de COVID-19.
- Se divulga que las estructuras crio-EM de los trímeros de pico (S) de longitud completa de las variantes B.1.1.7 y B.1.351, así como sus propiedades bioquímicas y antigénicas.
- Las sustituciones de aminoácidos en la proteína B.1.1.7 aumentan la accesibilidad de su dominio de unión al receptor y también la afinidad de unión por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).
- El acoplamiento mejorado del receptor puede explicar el aumento de la transmisibilidad.
- La variante B.1.351 ha evolucionado para remodelar las superficies antigénicas de los principales sitios neutralizantes de la proteína S, haciéndola resistente a algunos potentes anticuerpos neutralizantes.
- Estos hallazgos proporcionan detalles estructurales sobre cómo ha evolucionado el SARS-CoV-2 para mejorar la capacidad viral y la evasión inmunológica.



Análisis de interferometría de biocapa (BLI) de la asociación de trímeros S de prefusión de la cepa "madre" G614 y las variantes B.1.1.7 y B.1.351 derivadas de ella con construcciones de ACE2 solubles y con un panel de anticuerpos que representan cinco epítópicos regiones en el RBD y NTD.

Para la unión de ACE2, las proteínas S purificadas se inmovilizaron en biosensores AR2G y se sumergieron en los pocillos que contenían ACE2 a diversas concentraciones.

Para la unión de anticuerpos, se inmovilizaron varios anticuerpos en biosensores AHC y se sumergieron en los pocillos que contenían cada proteína S purificada a diferente concentración.

La cinética de unión se evaluó utilizando un modelo de Langmuir 1: 1, excepto para ACE2 dimérico y el anticuerpo G32B6 dirigido al RBD-2, que se analizaron mediante un modelo de unión bivalente.

Los sensorgramas están en negro y los ajustes en rojo. RU, unidad de respuesta.

Las constantes de enlace también se resumen aquí y en la tabla S1.

Todos los experimentos se repitieron al menos dos veces con resultados esencialmente idénticos.

INVESTIGACIONES

La variante B.1.617 del SARS-CoV-2 es resistente a Bamlanivimab y evade los anticuerpos inducidos por infección y vacunación.

Fuente: Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Krüger N, et al. [SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination](#). Cell Reports 2021.

La proteína de pico de B.1.617 (delta) alberga dos mutaciones en el dominio de unión al receptor, que interactúa con el receptor ACE2 y constituye el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes. La proteína de pico B.1.617 puede facilitar la entrada en las células pulmonares con una eficiencia ligeramente mayor y muestra que la entrada puede ser bloqueada por ACE2 soluble y camostat. B.1.617 también evade los anticuerpos inducidos por infección o vacunación, aunque menos que la variante B.1.351.

La carga viral del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 es menor en los filtros de la mascarilla facial que en los hisopos nasofaríngeos.

Fuente: Smolinska A, Jessop DS, Pappan KL. et al. [The SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients is lower on face mask filters than on nasopharyngeal swabs](#). Sci Rep 2021.

Se utilizan máscaras faciales y respiradores personales para frenar la transmisión del SARS-CoV-2 en las gotitas respiratorias. Los filtros integrados en algunos equipos de protección personal podrían usarse como una fuente de muestra no invasiva para aplicaciones, incluidas las pruebas en el hogar, pero se necesita información sobre si los filtros son adecuados para capturar partículas virales para la detección del SARS-CoV-2. En este estudio, se generó aerosoles cargados de virus inactivados de 0,3 a 2 micrones de diámetro (0,9 μm de diámetro medio en masa) y dispersaron las partículas virales en aerosol en filtros de mascarilla electrostática. El límite de detección de los coronavirus inactivados SARS-CoV-2 y HCoV-NL63 extraídos de los filtros estuvo entre 10 y 100 copias / filtro para ambos virus. Las pruebas para el SARS-CoV-2, utilizando filtros de mascarilla y hisopos nasofaríngeos recolectados de pacientes hospitalizados con COVID-19, mostraron que las muestras de filtro ofrecían una sensibilidad reducida (8.5% en comparación con los hisopos nasofaríngeos). La baja concordancia de detección de SARS-CoV-2 entre los filtros y los hisopos nasofaríngeos indicó que la cantidad de partículas virales recolectadas en el filtro de la mascarilla estaba por debajo del límite de detección para todos los pacientes, excepto aquellos con las cargas virales más altas. Las mascarillas faciales indicadas no son adecuadas para reemplazar los hisopos nasofaríngeos de diagnóstico en el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, la capacidad de detectar ácidos nucleicos en los filtros de las mascarillas puede encontrar otros usos que valgan la pena investigar en el futuro.

RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 25 junio 2020	
Casos en el día	2 403
Casos acumulados	179 656
Casos activos	11 100
Fallecidos	12
Altas en el día	1 658
Sábado 26 junio 2020	
Casos en el día	2 698
Casos acumulados	182 354
Casos activos	12 185
Fallecidos	10
Altas en el día	1 603
Domingo 27 junio 2020	
Casos en el día	2 589
Casos acumulados	184 943
Casos activos	13 213
Fallecidos	12
Altas en el día	1 549

Lunes 28 junio 2020	
Casos en el día	3 080
Casos acumulados	188 023
Casos activos	14 435
Fallecidos	17
Altas en el día	1 841
Martes 29 junio 2020	
Casos en el día	2 970
Casos acumulados	190 993
Casos activos	15 502
Fallecidos	14
Altas en el día	1 889
Miércoles 30 junio 2020	
Casos en el día	1 952
Casos acumulados	193 945
Casos activos	15 557
Fallecidos	18
Altas en el día	1 879
Jueves 01 julio 2020	
Casos en el día	3 308
Casos acumulados	197 253
Casos activos	17 434
Fallecidos	20
Altas en el día	2 411

ENLACES DE INTERÉS

Castro MC, Gurzenda S, Turra CM, et al. [Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19](#). Nat Med 2021.

Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, et al. [Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England](#). NEJM 2021.

Collier DA, Ferreira IA, Kotagiri P, et al. [Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2](#). Nature 2021.