

# BOLETÍN SEMANAL COVID-19

## TABLA DE CONTENIDO

**Vacuna de nanopartículas de dos componentes protege a los macacos de la infección por SARS-CoV-2.** Brouwer JM, Brinkkemper M, Maisonnasse P, et al. Two-component spike nanoparticle vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection. *Cell* 2021, 25 January. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00078-7](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00078-7)

**Una mirada a las vacunas contra COVID-19: la mejor estrategia para acabar con la pandemia.** Perelman C. Academia de Ciencias de Morelos, 24 January. <http://www.acmor.org/articulo/una-mirada-las-vacunas-contra-covid-19-la-mejor-estrategia-para-acabar-con-la-pandemia>

**Mayor resistencia de las variantes B.1.351 y B.1.1.7 del SARS-CoV-2 a la neutralización de anticuerpos.** Wang P, Lihong L, Iketani S, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>

**Vacuna 2.0: Moderna y otras compañías planean ajustes que protegerían contra las nuevas mutaciones del coronavirus.** Kupferschmidt 20210126. Vaccine 2.0: Moderna and other companies plan tweaks that would protect against new coronavirus mutations. *Science* 2021. <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/vaccine-20-moderna-and-other-companies-plan-tweaks-would-protect-against-new>

**Mapeo prospectivo de mutaciones virales que escapan a los anticuerpos utilizados para tratar COVID-19.** Starr TN, Greaney AJ, Addetia A. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science*. 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abf9302>

**La plitidepsina tiene una potente eficacia preclínica contra el SARS-CoV-2 al dirigirse a la proteína del huésped eEF1A.** White KM, Rosales, Yildiz S. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science*. 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abf4058>

**Efecto de Bamlanivimab como monoterapia o en combinación con Etesevimab sobre la carga viral en pacientes con COVID-19 leve a moderado.** Gottlieb RL, Chen P, Boscia J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>

**Efecto de tocilizumab sobre los resultados clínicos a los 15 días en pacientes con enfermedad grave o crítica por coronavirus 2019: ensayo controlado aleatorio.** Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n84>

**Resumen Estadística Semanal**

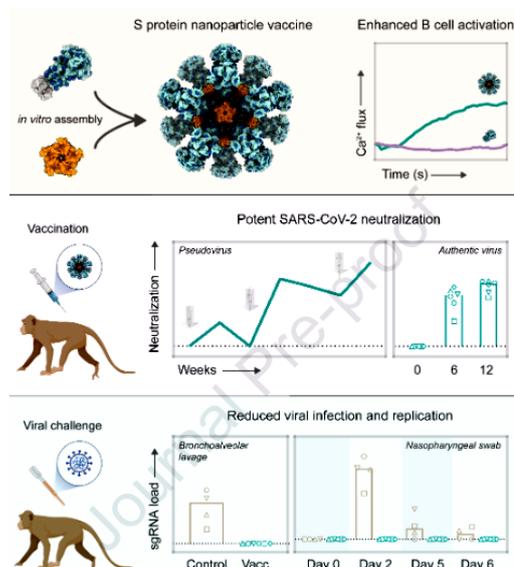
## Vacuna de nanopartículas de dos componentes protege a los macacos de la infección por SARS-CoV-2.

Fuente: Brouwer JM, Brinkkemper M, Maisonnasse P, et al. Two-component spike nanoparticle vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection. Cell 2021, 25 January. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00078-7](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00078-7)

- Existe la necesidad de una vacuna que prevenga la infección, la transmisión y la enfermedad vírica.
- Se presenta una vacuna de nanopartículas basada en proteínas de dos componentes que muestra múltiples copias de la proteína de pico SARS-CoV-2.
- Los estudios de inmunización muestran que esta vacuna induce potentes respuestas de anticuerpos neutralizantes en ratones, conejos y macacos cynomolgus.
- La inmunidad inducida por la vacuna protegió a los macacos contra un desafío de dosis alta, lo que resultó en una infección viral fuertemente reducida y replicación en las vías respiratorias superiores e inferiores.
- Estas nanopartículas son una vacuna candidata prometedora para frenar la pandemia de SARS-CoV-2.

### Destacados

- Las nanopartículas de proteínas de dos componentes muestran múltiples copias del pico de SARS-CoV-2.
- Las nanopartículas de proteína de pico mejoran la activación de las células B afines in vitro.
- La vacunación induce una potente neutralización en ratones, conejos y macacos cynomolgus.
- La vacuna protege a los macacos contra un desafío de SARS-CoV-2 en dosis altas.



# VACUNA

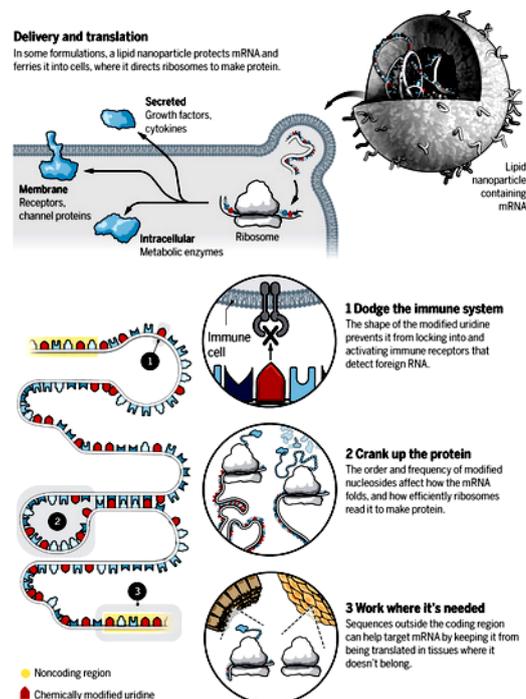
## Una mirada a las vacunas contra COVID-19: la mejor estrategia para acabar con la pandemia.

Fuente: Perelman C. Academia de Ciencias de Morelos, 24 January. <http://www.acmor.org/articulo/una-mirada-las-vacunas-contra-covid-19-la-mejor-estrategia-para-acabar-con-la-pandemia>

- En enero de 2020 cuando China publicó la secuencia genética del recién descubierto nuevo coronavirus, del SARS-CoV-2, inmediatamente científicos de todo el mundo reorientaron sus esfuerzos para diseñar vacunas, y fármacos, para su combate. Ambas estrategias son fundamentales en el control de la epidemia; una para prevenir nuevos contagios y la otra para ayudar a sanar a los enfermos.
- Las vacunas activan al sistema inmune, generando una respuesta humoral a través de los linfocitos B que produce anticuerpos específicos y una celular mediada por los linfocitos T que garantizan una protección robusta y de memoria.

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)
Outer membrane vesicle		Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
Protein-polysaccharide conjugate		Haemophilus influenzae type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (H. influenzae type b)
Viral vectored		Ebola	2019 (Ebola)
Nucleic acid vaccine		SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Bacterial vectored		Experimental	-
Antigen-presenting cell		Experimental	-

Guía esquemática de diferentes tipos de vacunas contra patógenos con su año de introducción. Tomada de: Nature Reviews Immunology, 2020.



esquemática de mecanismo de acción de vacuna de ARNm de Moderna. Tomada de: Science Magazine, Marzo 2020.

## Mayor resistencia de las variantes B.1.351 y B.1.1.7 del SARS-CoV-2 a la neutralización de anticuerpos.

Fuente: Wang P, Lihong L, Iketani S, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>

- Las terapias de anticuerpos monoclonales (mAb) únicos y combinados han recibido autorización de uso de emergencia y se están preparando más.
- Varias construcciones de vacunas se han mostrado prometedoras, incluidas dos con una eficacia protectora de ~ 95% contra Covid-19. Sin embargo, estas intervenciones se dirigieron al SARS-CoV-2 inicial que surgió en 2019.
- Desde entonces se ha producido una evolución viral considerable, incluidas variantes con una mutación D614G que se han vuelto dominantes.
- Los virus con esta mutación sola no parecen ser antigénicamente distintos. 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 mutaciones extensas en la proteína de pico.
- Se informa que B.1.1.7 es refractario a la neutralización por la mayoría de mAbs al dominio N-terminal (NTD) del pico y relativamente resistente a varios mAbs al dominio de unión al receptor (RBD). Es modestamente más resistente al plasma de convalecencia (~ 3 veces) y al suero de las vacunas (~ 2 veces).
- 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 NTD, sino también por múltiples mAb individuales para el motivo de unión al receptor en RBD, en gran parte debido a una mutación E484K, aunque algunas combinaciones de mAb retienen la actividad. .
- El B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma de convalecencia (~ 11-33 veces) y sueros vacunados (~ 6.5-8.6 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.

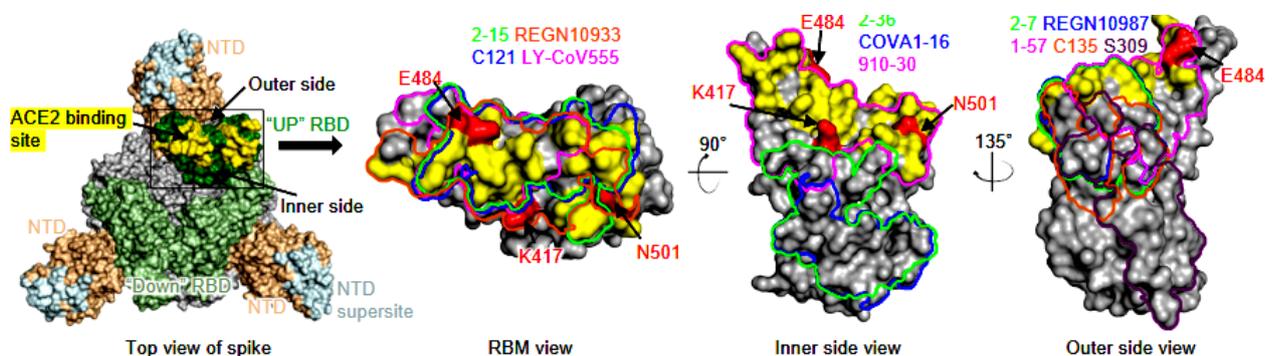


Fig. 2 | Susceptibility of UK $\Delta$ 8 and SA $\Delta$ 9 pseudoviruses to neutralization

# VACUNA

## Vacuna 2.0: Moderna y otras compañías planean ajustes que protegerían contra las nuevas mutaciones del coronavirus.

*Fuente: Kupferschmidt 20210126. Vaccine 2.0: Moderna and other companies plan tweaks that would protect against new coronavirus mutations. Science 2021.*  
<https://www.sciencemag.org/news/2021/01/vaccine-20-moderna-and-other-companies-plan-tweaks-would-protect-against-new>

- La noticia del fabricante estadounidense Moderna de que su vacuna COVID-19 todavía "se espera que sea protectora" contra una variante del virus detectada por primera vez en Sudáfrica fue un alivio para los científicos y el público. Pero el anuncio del 25 de enero incluía una advertencia: los anticuerpos activados por la vacuna parecen ser un poco menos potentes contra la nueva variante, llamada B.1.351, que para la que se desarrolló la vacuna.
- El virólogo Trevor Bedford del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson menciona: "Puede que no sea necesario tener una actualización de la vacuna en el otoño, pero tomar estos pasos ahora es el curso de acción correcto". Otros fabricantes de vacunas también están contemplando actualizaciones.
- Los científicos están cada vez más preocupados de que las nuevas variantes del coronavirus puedan empeorar la pandemia.
- B.1.1.7, detectado por primera vez en Inglaterra y que ahora se está extendiendo a nivel mundial, ha demostrado ser más transmisible; el 22 de enero, el gobierno del Reino Unido expresó que también podría ser más mortífero. Se sospecha que B.1.351 y una variante muy similar llamada P.1 que se originó en el estado brasileño de Amazonas evadieron la inmunidad en personas que fueron vacunadas o previamente infectadas.
- Los investigadores de Moderna y el Centro de Investigación de Vacunas de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. han probado la potencia de los anticuerpos de ocho personas que habían recibido la vacuna de la compañía contra un retrovirus modificado para expresar las proteínas de pico mutadas de B.1.351 y B.1.1.7. en una preimpresión, informan que los anticuerpos neutralizaron el virus en ambos casos. Para B.1.351, los niveles necesarios fueron seis veces más altos que para el virus que expresa la proteína original.

Acceso al texto completo en: <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/vaccine-20-moderna-and-other-companies-plan-tweaks-would-protect-against-new>

## Mapeo prospectivo de mutaciones virales que escapan a los anticuerpos utilizados para tratar COVID-19

Fuente: Starr TN, Greaney AJ, Addetia A. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. Science 25 Jan 2021:eabf9302. <https://doi.org/10.1126/science.abf9302>

- Los anticuerpos son una terapia potencial para el SARS-CoV-2, pero el riesgo de que el virus evolucione para escapar de ellos sigue sin estar claro.
- Los autores mapean cómo todas las mutaciones en el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 afectan la unión de los anticuerpos en el cóctel REGN-COV2 y el anticuerpo LY-CoV016.
- Estos mapas completos descubren una única mutación de aminoácido que escapa por completo al cóctel REGN-COV2, que consta de dos anticuerpos que se dirigen a distintos epítopos estructurales.
- Los mapas también identifican mutaciones virales que se seleccionan en un paciente infectado persistentemente tratado con REGN-COV2, así como durante selecciones de escape viral in vitro.
- Los mapas revelan que las mutaciones que escapan de los anticuerpos individuales están presentes en las cepas circulantes de SARS-CoV-2.
- En general, estos mapas de escape completos permiten interpretar las consecuencias de las mutaciones observadas durante la vigilancia viral.

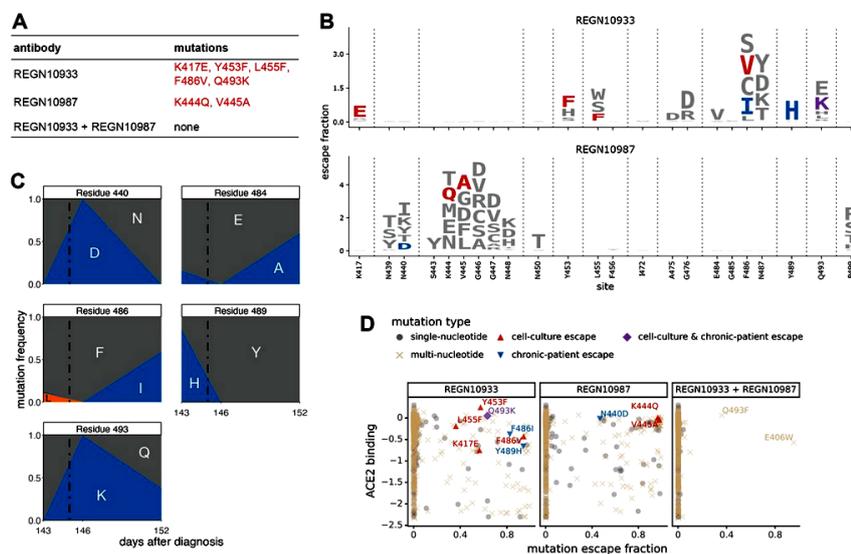


Fig. 2 Los mapas de escape son consistentes con mutaciones virales seleccionadas en cultivo celular y un paciente infectado persistentemente.

- (A) Mutaciones de escape viral seleccionadas por Regeneron con VSV pseudotipado en espiga en cultivo celular en presencia de anticuerpo.
- (B) Mapas de escape como los de la figura 1A, pero que muestran solo mutaciones accesibles mediante cambios de un solo nucleótido en la secuencia de Wuhan-Hu-1, con colores no grises que indican mutaciones en cultivo celular (rojo), en el paciente infectado (azul), o ambos (violeta).
- (C) Dinámica de las mutaciones RBD en un paciente tratado con REGN-COV2 el día 145 de su infección (línea vertical punteada negra). E484A aumentó en frecuencia en relación con F486I, pero dado que E484A no es una mutación de escape en nuestros mapas, no se muestra en otros paneles.
- (D) Las mutaciones de escape que surgen en el cultivo celular y el paciente infectado son accesibles a un solo nucleótido y escapan de la unión del anticuerpo sin imponer un gran costo a la afinidad de ACE2 [medida usando la presentación de levadura]. Cada punto es una mutación con forma / color que indica si es accesible y seleccionado durante el crecimiento viral.

# TRATAMIENTO

## La plitidepsina tiene una potente eficacia preclínica contra el SARS-CoV-2 al dirigirse a la proteína del huésped eEF1A.

Fuente: White KM, Rosales, Yildiz S. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. Science. 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abf4058>

- Las proteínas virales del SARS-CoV-2 interactúan con la maquinaria de traducción eucariota y los inhibidores de la traducción tienen potentes efectos antivirales.
- Se informa que el fármaco plitidepsina (aplidina), que tiene aprobación clínica limitada, posee actividad antiviral ( $IC_{90} = 0,88 \text{ nM}$ ) 27,5 veces más potente que el remdesivir contra el SARS-CoV-2 in vitro, con toxicidad limitada en cultivo celular.
- Mediante el uso de un mutante resistente a fármacos, se muestra que la actividad antiviral de plitidepsina contra el SARS-CoV-2 está mediada por la inhibición de la diana conocida eEF1A.
- Se demuestra la eficacia in vivo del tratamiento con plitidepsina en dos modelos de ratón de infección por SARS-CoV-2 con una reducción de la replicación viral en los pulmones en dos órdenes de magnitud utilizando tratamiento profiláctico.
- Los resultados indican que la plitidepsina es un candidato terapéutico prometedor para COVID-19.

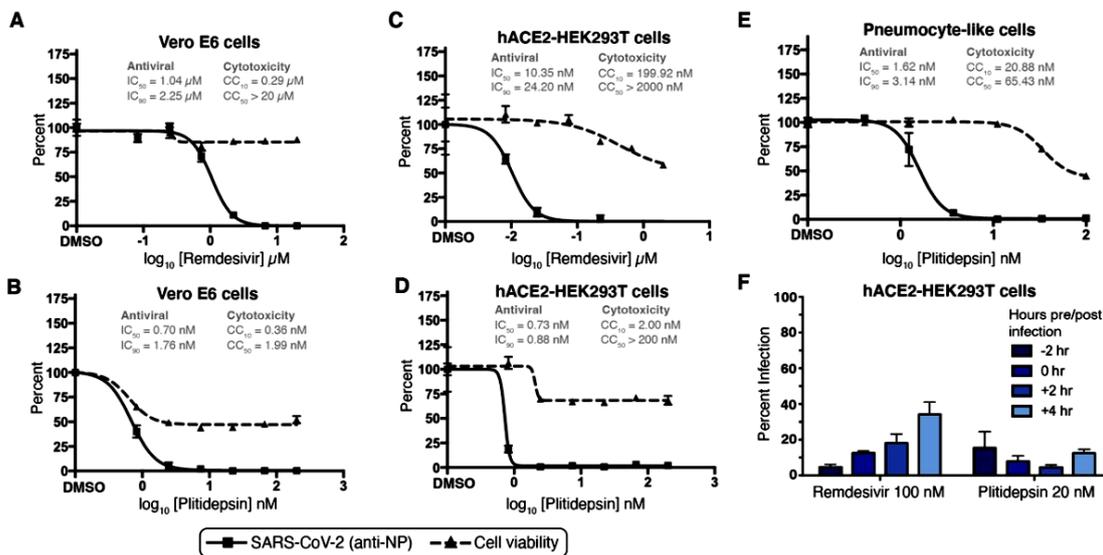


Fig. 1 La plitidepsina exhibe una fuerte actividad antiviral en múltiples líneas celulares de SARS-CoV-2.

(A a E) Se trataron células Vero E6 [(A) y (B)], células hACE2-293T [(C) y (D)] o células similares a neumocitos (E) con las dosis indicadas de remdesivir [(A) y (C)] o plitidepsina [(B), (D) y (E)].

Los valores  $IC_{50}$ ,  $IC_{90}$ ,  $CC_{50}$  y  $CC_{10}$  se indican encima de las curvas.

Todas las células se pretrataron durante 2 horas y los fármacos se mantuvieron en el medio durante todo el experimento.

La infección por SARS-CoV-2 y la viabilidad celular se midieron a las 48 horas.

(F) Se evaluó la actividad antiviral de plitidepsina y remdesivir en puntos de tiempo de pretratamiento y postinfección en células hACE2-293T.

Se indican las medias  $\pm$  SD (barras de error) de tres experimentos independientes realizados por triplicado biológico.

## **Efecto de Bamlanivimab como monoterapia o en combinación con Etesevimab sobre la carga viral en pacientes con COVID-19 leve a moderado.**

*Fuente: Gottlieb RL, Chen P, Boscia J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>*

- Los anticuerpos neutralizantes son un tratamiento potencial para COVID-19.
- Se determina el efecto de la monoterapia con bamlanivimab y la terapia combinada con bamlanivimab y etesevimab sobre la carga viral del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo en la COVID-19 leve a moderado.
- El estudio BLAZE-1 es un ensayo aleatorizado de fase 2/3 en 49 centros de EE. UU. que incluye pacientes ambulatorios (N = 613) que dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2 y tuvieron uno o más síntomas de leves a moderados.
- Los pacientes que recibieron bamlanivimab en monoterapia o placebo se inscribieron primero (del 17 de junio al 21 de agosto de 2020), seguidos de los pacientes que recibieron bamlanivimab y etesevimab o placebo (del 22 de agosto al 3 de septiembre).
- Estos son los análisis finales y representan los hallazgos hasta el 6 de octubre de 2020.
- Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una única infusión de bamlanivimab (700 mg [n = 101], 2800 mg [n = 107] o 7000 mg [n = 101]), el tratamiento combinado (2800 mg de bamlanivimab y 2800 mg de etesevimab [n = 112]) o placebo (n = 156).

### Principales resultados.

- El criterio de valoración principal fue el cambio en la carga viral logarítmica de SARS-CoV-2 el día 11 ( $\pm$  4 días).
- Se evaluaron nueve medidas de resultado secundarias preespecificadas con comparaciones entre cada grupo de tratamiento y placebo, e incluyeron otras 3 medidas de carga viral, 5 sobre síntomas y una medida de resultado clínico (la proporción de pacientes con una hospitalización relacionada con COVID-19, una visita al servicio de urgencias [ED] o fallecimiento el día 29).
- Entre los pacientes no hospitalizados con enfermedad leve a moderada por COVID-19, el tratamiento con bamlanivimab y etesevimab, en comparación con placebo, se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 en el día 11; no se observaron diferencias significativas en la reducción de la carga viral para la monoterapia con bamlanivimab.

# TRATAMIENTO

## **Efecto de tocilizumab sobre los resultados clínicos a los 15 días en pacientes con enfermedad grave o crítica por coronavirus 2019: ensayo controlado aleatorio.**

Fuente: Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. *Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial.* BMJ. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n84>

- El objetivo fue determinar si el tocilizumab mejora los resultados clínicos de los pacientes con enfermedad grave o crítica por coronavirus 2019 (COVID-19).
- Se realizó un ensayo abierto, aleatorizado en nueve hospitales en Brasil, del 8 de mayo al 17 de julio de 2020 con la participación de adultos con la COVID-19 confirmado que estaban recibiendo oxígeno suplementario o ventilación mecánica y tenían niveles anormales de al menos dos biomarcadores séricos (proteína C reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa o ferritina).
- El comité de seguimiento de datos recomendó detener el ensayo antes de tiempo, después de que se inscribieran 129 pacientes, debido a un mayor número de muertes a los 15 días en el grupo de tocilizumab.
- La intervención fue el Tocilizumab (infusión intravenosa única de 8 mg / kg) más atención estándar (n = 65) versus atención estándar sola (n = 64).
- La medida de resultado primario, fue el estado clínico medido a los 15 días mediante una escala ordinal de siete niveles, se analizó como una combinación de muerte o ventilación mecánica porque no se cumplió el supuesto de proporcionalidad de probabilidades.

### Resultados.

- Se inscribió un total de 129 pacientes (edad media 57 (DE 14) años; 68% hombres) y todos completaron el seguimiento.
- Todos los pacientes del grupo de tocilizumab y dos del grupo de atención estándar recibieron tocilizumab. 18 de 65 (28%) pacientes en el grupo de tocilizumab y 13 de 64 (20%) en el grupo de atención estándar estaban recibiendo ventilación mecánica o murieron el día 15 (odds ratio 1,54; intervalo de confianza del 95%: 0,66 a 3,66; p = 0,32 ).
- La muerte a los 15 días ocurrió en 11 (17%) pacientes en el grupo de tocilizumab en comparación con 2 (3%) en el grupo de atención estándar (odds ratio 6,42; intervalo de confianza del 95%: 1,59 a 43,2).
- Se notificaron eventos adversos en 29 de 67 (43%) pacientes que recibieron tocilizumab y 21 de 62 (34%) que no recibieron tocilizumab.
- En pacientes con COVID-19 grave o crítico, el tocilizumab más atención estándar no fue superior a la atención estándar sola para mejorar los resultados clínicos a los 15 días y podría aumentar la mortalidad.

## RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 22 enero 2020	
Casos en el día	567
Casos acumulados	20 627
Casos activos	4520
Fallecidos	3
Altas en el día	570
Sábado 23 enero 2020	
Casos en el día	634
Casos acumulados	21 261
Casos activos	4641
Fallecidos	3
Altas en el día	506
Domingo 24 enero 2020	
Casos en el día	567
Casos acumulados	21 828
Casos activos	4557
Fallecidos	3
Altas en el día	647

Lunes 25 enero 2020	
Casos en el día	786
Casos acumulados	22 614
Casos activos	4668
Fallecidos	3
Altas en el día	669
Martes 26 enero 2020	
Casos en el día	825
Casos acumulados	23 439
Casos activos	4864
Fallecidos	4
Altas en el día	622
Miércoles 27 enero 2020	
Casos en el día	666
Casos acumulados	24 105
Casos activos	4 799
Fallecidos	4
Altas en el día	725
Jueves 28 enero 2020	
Casos en el día	659
Casos acumulados	24 764
Casos activos	4 892
Fallecidos	2
Altas en el día	563

### ENLACES DE INTERÉS

Muik A, Wallisch AK, Sängler B, et al. [Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera.](#) bioRxiv 2021.

Wu K, Werner AP, Moliva JI, et al. [mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants.](#) bioRxiv 2021.

Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. [Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma.](#) medRxiv 2021.

Brunning A. [How are RNA vaccines made?](#) Periodic Graphics 2021.