

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

Persistencia de anticuerpos hasta 6 meses después de la segunda dosis de la vacuna mRNA-1273 para COVID-19. *Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. [Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19](#). N Engl J Med. 2021.*

Evaluación de 11 pruebas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 mediante el uso de muestras de pacientes con títulos de anticuerpos IgG definidos. *Lagerqvist N, Maleki KT, Verner-Carlsson J, et al. [Evaluation of 11 SARS-CoV-2 antibody tests by using samples from patients with defined IgG antibody titers](#). Sci Rep 2021.*

Susceptibilidad de las variantes circulantes del SARS-CoV-2 a la neutralización. *Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, et al. [Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization](#). NEJM 2021.*

Una nueva variante de interés del SARS-CoV-2 con múltiples mutaciones de picos se identifica a partir de la vigilancia de viajes en África. *De Oliveira T, Lutucuta S, Nkengasong J, et al. [A novel variant of interest of SARS-CoV-2 with multiple spike mutations is identified from travel surveillance in Africa](#). medRxiv 2021.*

Mapa completo de mutaciones de SARS-CoV-2 RBD que escapan del anticuerpo monoclonal LY-CoV555 y su cóctel con LY-CoV016.

Fuente: Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, et al. [Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016](#). Cell Rep Med 2021.

Las alteraciones en la función de las células T y B persisten en pacientes convalecientes con COVID-19. *Shuwa HA, Shaw TN, Knight SB, et al. [Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients](#). Med 2021.*

Transferencia transplacentaria maternofetal eficiente de anticuerpos de pico anti-SARS-CoV-2 después de la vacunación prenatal de ARNm del SARS-CoV-2 BNT162b2.

Fuente: Rottenstreich A, Zerbiv G, Oiknine-Dijan E, et al. [Efficient maternofetal transplacental transfer of anti-SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination](#). Clinical Infectious Diseases 2021.

La potencia de neutralización de los anticuerpos monoclonales que reconocen los epítomos dominantes y subdominantes en el pico de SARS-CoV-2 se ve afectada por la variante B.1.1.7. *Graham C, Seow J, Huettner I, et al. [Neutralization potency of monoclonal antibodies recognizing dominant and subdominant epitopes on SARS-CoV-2 Spike is impacted by the B.1.1.7 variant](#). Immunity 2021.*

Resumen Estadística Semanal

Persistencia de anticuerpos hasta 6 meses después de la segunda dosis de la vacuna mRNA-1273 para COVID-19.

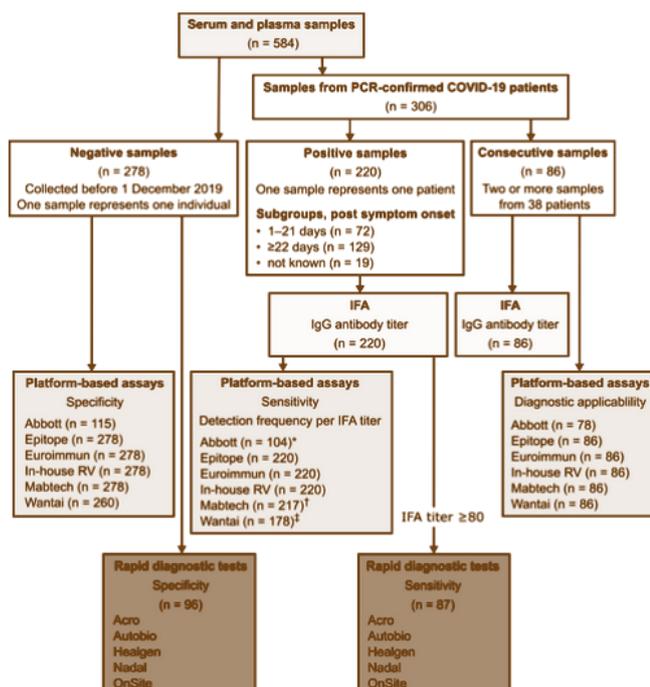
Fuente: Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. [Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19](#). *N Engl J Med*. 2021 Apr 6.

- Los resultados provisionales de un ensayo de fase 3 de la vacuna Moderna mRNA-1273 para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 indicaron una eficacia del 94% en la prevención de la enfermedad por COVID-19. Actualmente se desconoce la durabilidad de la protección.
- Se describen los anticuerpos neutralizantes y de unión provocados por el mRNA1273 en 33 participantes adultos sanos en un ensayo de fase 1 en curso, estratificado según la edad, a los 180 días después de la segunda dosis de 100 µg (día 209). La actividad de los anticuerpos se mantuvo alta en todos los grupos de edad en el día 209.
- Los anticuerpos de unión, medidos mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas contra el dominio de unión al receptor de pico de SARS-CoV-2, tuvieron títulos de punto final de media geométrica (GMT) de 92,451 en participantes de 18 a 55 años, 62.424 en los de 56 a 70 años y 49.373 en los mayores de 71 años.
- En la prueba mNeonGreen de neutralización de enfoque-reducción de virus vivo más sensible, todos los participantes tenían actividad detectable, con ID50 GMT de 406 (IC del 95%, 286 a 578), 171 (IC del 95%, 95 a 307) y 131 (IC del 95%, 69 a 251), respectivamente; estos GMT fueron más bajos en los participantes de 56 a 70 años de edad (P = 0,02) y en los de 71 años o más (P = 0,004) que en los de 18 a 55 años de edad.
- La vida media estimada de los anticuerpos de unión después del día 43 para todos los participantes fue de 52 días calculada con el uso de un modelo de desintegración exponencial, que supone una tasa de desintegración constante a lo largo del tiempo, y 109 días calculado con el uso de un modelo de ley de potencia (en el día 119), que asume que las tasas de deterioro disminuyen con el tiempo.
- Las estimaciones de la vida media de los anticuerpos neutralizantes en los dos modelos fueron 69 días y 173 días para la neutralización de pseudovirus y 68 días (IC del 95%, 61 a 75) y 202 días (IC del 95%, 159 a 272) para la neutralización de virus vivos.
- Estos resultados son consistentes con las observaciones publicadas de pacientes convalecientes con COVID-19 hasta 8 meses después del inicio de los síntomas. Aunque actualmente no se conocen los títulos de anticuerpos y los ensayos que mejor se correlacionan con la eficacia de la vacuna, los anticuerpos que fueron provocados por mRNA-1273 persistieron durante 6 meses después de la segunda dosis, según lo detectado por tres ensayos serológicos distintos.
- Los estudios en curso controlan las respuestas inmunitarias más allá de los 6 meses y determinan el efecto de una dosis de refuerzo para extender la duración y amplitud de la actividad contra las variantes virales emergentes.

Evaluación de 11 pruebas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 mediante el uso de muestras de pacientes con títulos de anticuerpos IgG definidos.

Fuente: Lagerqvist N, Maleki KT, Verner-Carlsson J, et al. [Evaluation of 11 SARS-CoV-2 antibody tests by using samples from patients with defined IgG antibody titers](#). Sci Rep 2021 April 7.

- Se evaluó el rendimiento de 11 pruebas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 utilizando un conjunto de referencia de muestras inactivadas por calor de 278 personas no expuestas y 258 pacientes con COVID-19, algunos de los cuales contribuyeron con muestras seriadas.
- El conjunto de referencia incluyó muestras con una variación en los títulos de anticuerpos IgG del SARS-CoV-2, según lo determinado por un ensayo de inmunofluorescencia (IFA) interno.
- Las cinco pruebas de diagnóstico rápido evaluadas tuvieron una especificidad del 99,0% y una sensibilidad que osciló entre el 56,3% y el 81,6% y disminuyó con títulos bajos de IFA IgG.
- La especificidad fue > 99% para cinco de las seis pruebas basadas en plataforma, y cuando se evaluó con muestras recolectadas ≥ 22 días después del inicio de los síntomas, dos pruebas tuvieron una sensibilidad de > 96%.
- Estos dos ensayos también detectaron muestras con títulos de IFA bajos con más frecuencia que los otros ensayos.
- En conclusión, las pruebas de anticuerpos evaluadas mostraron heterogeneidad en su desempeño y solo algunas pruebas funcionaron bien con muestras con títulos bajos de IFA IgG, un aspecto importante para el diagnóstico y las investigaciones epidemiológicas.



Descripción esquemática de muestras y pruebas de detección de anticuerpos.

Ensayo de inmunofluorescencia IFA.

*32/72 muestras recolectadas entre 1 y 21 días después del inicio de los síntomas, 65/129 muestras recolectadas ≥ 22 días después del inicio de los síntomas y 7/19 muestras sin información sobre el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el muestreo.

† 126/129 muestras recolectadas ≥ 22 días después del inicio de los síntomas. ‡ 15/72 muestras recolectadas de 1 a 21 días y 94/129 muestras recolectadas ≥ 22 días después del inicio de los síntomas.

Susceptibilidad de las variantes circulantes del SARS-CoV-2 a la neutralización.

Fuente: Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, et al. [Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization](#). NEJM 2021 April 6.

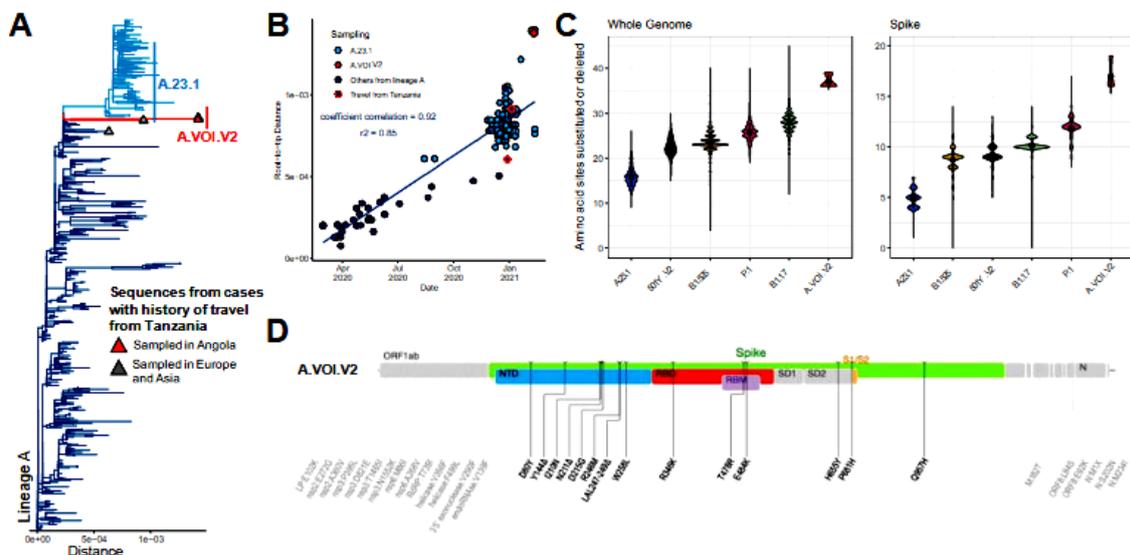
- La aparición de dos variantes del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), B.1.1.7 en el Reino Unido y B.1.351 en Sudáfrica, ha despertado la preocupación de que estas variantes puedan escapar a la inmunidad resultante de infección o vacunación. En un intento por medir la resistencia de estas variantes a la neutralización provocada por infección o vacunación, generan pseudovirus SARS-CoV-2 recombinantes basados en el virus de la estomatitis vesicular que contienen la proteína de pico de la cepa de referencia Wuhan-1, la Mutación D614G y las variantes B.1.1.7 y B.1.351.
- Se evalúa la resistencia de los pseudovirus a la neutralización utilizando suero de convalecencia obtenido de 34 pacientes 5 meses después de la infección por coronavirus 2019 y suero de 50 participantes obtenido de 2 a 3 semanas después de recibir la segunda dosis de vacunas de virus inactivados - BBIBP - CorV (Sinopharm) 1 o CoronaVac (Sinovac) 2 - que se desarrollaron en China.
- Se determina el título de anticuerpos neutralizantes en suero contra pseudovirus de tipo salvaje y observan títulos de media geométrica (GMT) similares en suero obtenido de pacientes convalecientes y de vacunados, lo que sugirió una baja respuesta de anticuerpos después de la inoculación de dos dosis inducida por BBIBP-CorV o CoronaVac. En particular, se observaron títulos de neutralización indetectables en 4 de 34 muestras de suero convaleciente, en 6 de 25 muestras de suero BBIBP-CorV y en 4 de 25 muestras de suero CoronaVac.
- Se evaluó la actividad neutralizante del suero convaleciente y del suero vacunado contra las variantes D614G, B.1.1.7 y B.1.351 en comparación con pseudovirus de tipo salvaje. El suero convaleciente fue significativamente más eficaz. Los hallazgos sugieren que B.1.1.7 mostró poca resistencia a la actividad neutralizante del suero convaleciente o vacunado, mientras que B.1.351 mostró más resistencia a la neutralización tanto del suero convaleciente (por un factor de 2) como del suero vacunado (por un factor de 2,5 a 3,3) que el virus de tipo salvaje.
- La mayoría de las muestras de suero de las vacunas que se analizaron perdieron actividad neutralizante, un hallazgo que fue consistente con los resultados de otros estudios recientes de neutralización por suero convaleciente o suero obtenido de receptores de ARN mensajero o vacunas BBIBP-CorV.
- Los hallazgos destacan la importancia del monitoreo viral sostenido y la evaluación de la eficacia protectora de las vacunas en áreas donde circulan variantes.

VARIANTE

Una nueva variante de interés del SARS-CoV-2 con múltiples mutaciones de picos se identifica a partir de la vigilancia de viajes en África.

Fuente: De Oliveira T, Lutucuta S, Nkengasong J, et al. [A novel variant of interest of SARS-CoV-2 with multiple spike mutations is identified from travel surveillance in Africa.](#) medRxiv 2021.

- A fines de 2020, la Red de Vigilancia Genómica en Sudáfrica (NGS-SA) detectó una variante preocupante (VOC) del SARS-CoV-2 en Sudáfrica (501Y.V2 o linaje PANGO B.1.351).
- 501Y.V2 se asocia con una mayor transmisibilidad y resistencia a los anticuerpos neutralizantes provocados por la infección natural y la vacunación.
- Desde entonces, 501Y.V2 se ha extendido a más de 50 países de todo el mundo y ha contribuido a un resurgimiento significativo de la epidemia en el sur de África.
- Para caracterizar rápidamente la propagación de este y otros VOC emergentes y variantes de interés (VOI), NGS-SA se asoció con los Centros de África para el Control y la Prevención de Enfermedades y la Sociedad Africana de Medicina de Laboratorio a través de la Iniciativa de Genómica de Patógenos de África



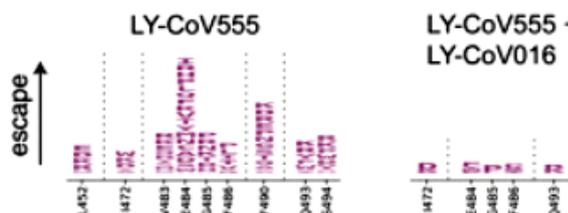
Mapa completo de mutaciones de SARS-CoV-2 RBD que escapan del anticuerpo monoclonal LY-CoV555 y su cóctel con LY-CoV016.

Fuente: Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, et al. [Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016.](#) Cell Rep Med 2021.

- Los anticuerpos monoclonales y los cócteles de anticuerpos son una terapia y una profilaxis prometedoras para la enfermedad por coronavirus 2019. Sin embargo, la evolución en curso del síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) puede hacer que los anticuerpos monoclonales sean ineficaces.
- En el trabajo se mapea completamente todas las mutaciones en el dominio de unión al receptor de pico de SARS-CoV-2 (RBD) que escapan a la unión de un anticuerpo monoclonal líder, LY-CoV555, y su combinación de cóctel con LY-CoV016.
- Las mutaciones individuales que escapan a la unión de cada anticuerpo se combinan en los linajes circulantes B.1.351 y P.1 SARS-CoV-2 (E484K escapa a LY-CoV555, K417N / T escapa a LY-CoV016). Además, la mutación L452R en el linaje B.1.429 escapa a LY-CoV555.
- Se identifican cambios de un solo aminoácido que escapan del cóctel combinado LY-CoV555 + LY-CoV016.
- Se sugiere que los esfuerzos futuros diversifiquen los epítopos a los que se dirigen los anticuerpos y los cócteles de anticuerpos para hacerlos más resistentes a la evolución antigénica del SARS-CoV-2.



Complete maps of escape from LY-CoV555 and cocktail with LY-CoV016



Escape mutations in circulating SARS-CoV-2 variants



INMUNOLOGÍA

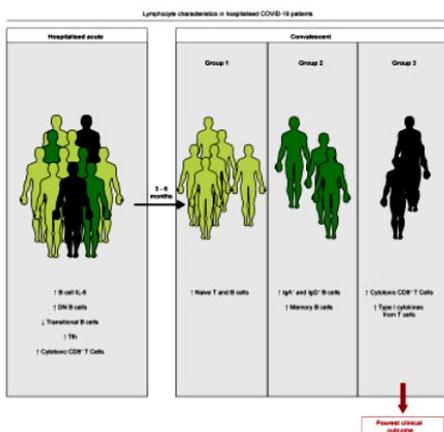
Las alteraciones en la función de las células T y B persisten en pacientes convalecientes con COVID-19.

Fuente: Shuwa HA, Shaw TN, Knight SB, et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. Med 2021.

- Los estudios emergentes indican que algunos pacientes con COVID-19 sufren síntomas persistentes que incluyen dificultad para respirar y fatiga crónica; sin embargo, la respuesta inmune a largo plazo en estos pacientes sigue estando mal definida en la actualidad.
- Se describen las características fenotípicas y funcionales de las células B y T en pacientes hospitalizados con COVID-19 durante la enfermedad aguda y a los 3-6 meses de convalecencia.
- Se divulgan que las alteraciones en los subconjuntos de células B observadas en pacientes con COVID-19 aguda se recuperaron en gran medida en pacientes convalecientes. Por el contrario, las células T de pacientes convalecientes mostraron alteraciones continuas con la persistencia de un programa citotóxico evidente en las células T CD8 +, así como una producción elevada de citocinas de tipo 1 e IL-17.
- Curiosamente, las células B de pacientes con COVID-19 agudo mostraron un desequilibrio de citocinas IL-6 / IL-10 en respuesta a la activación del receptor tipo toll, sesgado hacia un fenotipo proinflamatorio. Mientras que la frecuencia de las células B IL-6 + se restauró en pacientes convalecientes independientemente del resultado clínico, la recuperación de las células B IL-10 + se asoció con la resolución de la patología pulmonar.

Resultados.

- Los datos detallan las alteraciones de los linfocitos en pacientes con COVID-19 previamente hospitalizados hasta 6 meses después del alta hospitalaria e identifican 3 subgrupos de pacientes convalecientes basados en distintos fenotipos de linfocitos, con un subgrupo asociado con un peor resultado clínico.
- Se propone que las alteraciones en la función de las células B y T después de la hospitalización con COVID-19 podrían afectar la inmunidad a más largo plazo y contribuir a algunos síntomas persistentes observados en pacientes convalecientes con COVID-19.



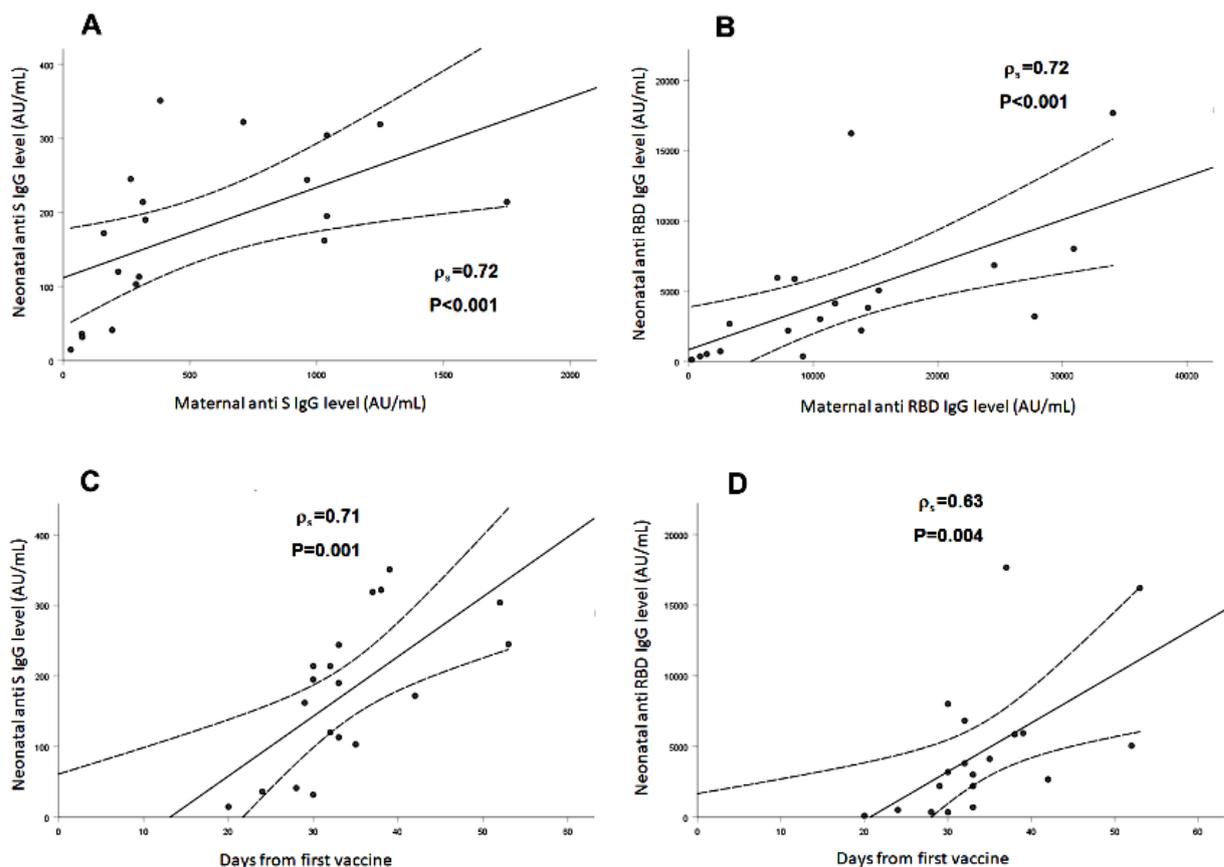
Destacado:

- Se examinaron los linfocitos durante el COVID-19 y hasta los 6 meses de convalecencia.
- Los cambios en las células B observados durante el COVID-19 agudo se restauraron en gran medida durante la convalecencia.
- Las células T de pacientes convalecientes con COVID-19 mostraron cambios persistentes.
- Las firmas de linfocitos definieron 3 grupos de pacientes convalecientes; uno con peor resultado.

Transferencia transplacentaria maternofetal eficiente de anticuerpos de pico anti-SARS-CoV-2 después de la vacunación prenatal de ARNm del SARS-CoV-2 BNT162b2.

Fuente: Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Dijan E, et al. [Efficient maternofetal transplacental transfer of anti-SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination](#). *Clinical Infectious Diseases* 2021.

- Se recolectaron sueros de sangre materna y de cordón umbilical de 20 parturientas que recibieron la vacuna BNT162b2.
- Todas las mujeres y los lactantes fueron positivos para IgG específica anti-S y anti-RBD.
- Las concentraciones de anticuerpos en la sangre del cordón se correlacionaron con los niveles maternos y con el tiempo transcurrido desde la vacunación.
- La vacunación prenatal contra el SARS-CoV-2 puede brindar protección materna y neonatal.



Los niveles de IgG anti-S (A) y anti-RBD (B) específicos de SARS-CoV-2 en suero materno se correlacionaron positivamente con sus respectivas concentraciones en sangre del cordón umbilical ($P_s = 0,72$; $P < 0,001$ y $P_s = 0,72$; $P < 0,001$, respectivamente). Los títulos de IgG anti-S (C) y anti-RBD (D) específicos de SARS-CoV-2 en sangre de cordón se correlacionaron directamente con el aumento del tiempo desde la primera dosis de vacuna de ARNm ($P_s = 0,71$; $P = 0,001$ y $P_s = 0,63$; $P = 0,004$, respectivamente). Las correlaciones, así como los valores de P y P correspondientes se calcularon mediante la prueba de Spearman, como se muestra en cada panel. Las líneas punteadas son los intervalos de confianza del 95%.

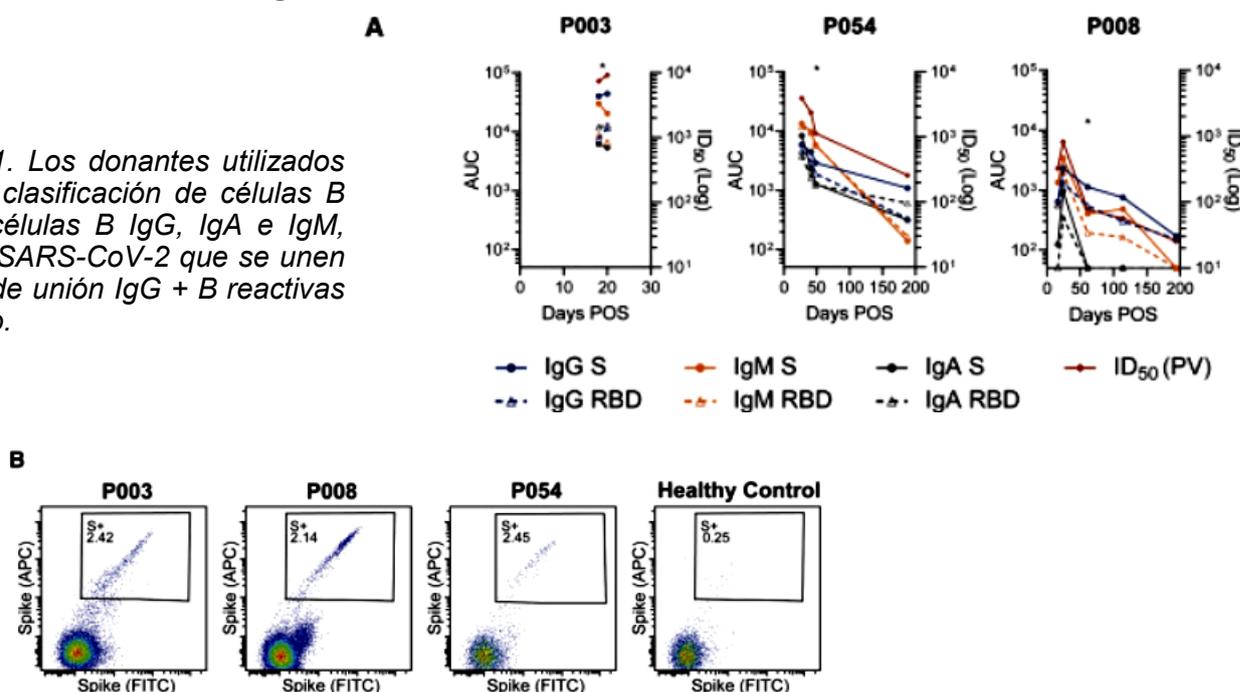
VARIANTE

La potencia de neutralización de los anticuerpos monoclonales que reconocen los epítomos dominantes y subdominantes en el pico de SARS-CoV-2 se ve afectada por la variante B.1.1.7.

Fuente: Graham C, Seow J, Huettner I, et al. [Neutralization potency of monoclonal antibodies recognizing dominant and subdominant epitopes on SARS-CoV-2 Spike is impacted by the B.1.1.7 variant](#). *Immunity* 2021.

- La interacción del dominio de unión al receptor de pico de SARS-CoV-2 (RBD) con el receptor ACE2 en las células huésped es esencial para la entrada viral. RBD es el objetivo dominante para los anticuerpos neutralizantes, y se han caracterizado molecularmente varios epítomos neutralizantes en RBD.
- El análisis de las variantes circulantes de SARS-CoV-2 ha revelado mutaciones que surgen en las subunidades RBD, dominio N-terminal (NTD) y S2 de Spike. Para comprender cómo estas mutaciones afectan la antigenicidad de Spike, aislamos y caracterizamos > 100 anticuerpos monoclonales dirigidos a epítomos en RBD, NTD y S2 de individuos infectados con SARS-CoV-2.
- El 45% mostró actividad neutralizante, de los cuales aproximadamente el 20% fueron específicos de NTD.
- Los anticuerpos específicos de NTD formaron dos grupos distintos: el primero fue muy potente contra virus infecciosos, mientras que el segundo fue menos potente y mostró una actividad de neutralización dependiente de glucanos.
- Las mutaciones presentes en B.1.1.7 Spike con frecuencia conferían resistencia a la neutralización de anticuerpos específicos de DTN.
- Este trabajo demuestra que los anticuerpos neutralizantes que se dirigen a los epítomos subdominantes deben considerarse al investigar la deriva antigénica en variantes emergentes.

Figura 1. Los donantes utilizados para la clasificación de células B tienen células B IgG, IgA e IgM, nAbs y SARS-CoV-2 que se unen al pico de unión IgG + B reactivas con pico.



RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 02 abril 2020	
Casos en el día	1 029
Casos acumulados	78 382
Casos activos	4 806
Fallecidos	2
Altas en el día	738
Sábado 03 abril 2020	
Casos en el día	1 162
Casos acumulados	79 544
Casos activos	4 806
Fallecidos	5
Altas en el día	1 157
Domingo 04 abril 2020	
Casos en el día	1 066
Casos acumulados	80 610
Casos activos	4 991
Fallecidos	0
Altas en el día	881

Lunes 05 abril 2020	
Casos en el día	1 030
Casos acumulados	81 640
Casos activos	5 273
Fallecidos	4
Altas en el día	744
Martes 06 abril 2020	
Casos en el día	961
Casos acumulados	82 601
Casos activos	5 220
Fallecidos	2
Altas en el día	1012
Miércoles 07 abril 2020	
Casos en el día	914
Casos acumulados	83 515
Casos activos	5 063
Fallecidos	1
Altas en el día	1 070
Jueves 08 abril 2020	
Casos en el día	1 017
Casos acumulados	84 532
Casos activos	5 112
Fallecidos	5
Altas en el día	963

ENLACES DE INTERÉS

Assis R, Jain A, Nakajima R, et al. [Distinct SARS-CoV-2 antibody reactivity patterns in coronavirus convalescent plasma revealed by a coronavirus antigen microarray](#). *Sci Rep* 2021.

Mazzitelli I, Bleichmar L, Ludueña MG, et al. [IgG immune complexes may contribute to neutrophil activation in the course of severe COVID-19](#). *J Inf Dis* 2021.

Rita Rubin, MA. COVID-19 [Vaccines vs Variants—Determining How Much Immunity Is Enough](#). *JAMA*. 2021;325(13):1241-1243. doi:10.1001/jama.2021.3370