

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

Aprovechamiento de los indicadores de mortalidad comunitaria para inferir la dinámica de transmisión y mortalidad de COVID-19 en Damasco, Siria.

Watson OJ, Alhaffar M, Mehchy Z, et al. [Leveraging community mortality indicators to infer COVID-19 mortality and transmission dynamics in Damascus, Syria. Nat Commun. 2021](#)

Excreción viral respiratoria en trabajadores de la salud infectados con SARS-CoV-2, Brasil, 2020.

Amorim MR, Souza WM, Barros ACG Jr, Toledo-Teixeira DA, Bispo-dos-Santos K, Simeoni CL, et al. [Respiratory viral shedding in healthcare workers reinfected with SARS-CoV-2, Brazil, 2020. Emerg Infect Dis. 2021](#)

Efecto del tratamiento temprano con hidroxiclороquina o lopinavir y ritonavir sobre el riesgo de hospitalización en pacientes con COVID-19: ensayo clínico aleatorizado JUNTOS.

Reis G, Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, et al. [Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19The TOGETHER Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021. 22 april.](#)

Los autoanticuerpos preexistentes contra los IFN de tipo I son la base de la neumonía COVID-19 crítica en pacientes con APS-1.

Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, et al. [Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. J Exp Med. 2021, 23 april.](#)

[Recomendaciones actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización para el uso de la vacuna COVID-19 de Janssen \(Johnson & Johnson\) después de informes de trombosis con síndrome de trombocitopenia entre receptores de la vacuna - Estados Unidos, abril de 2021. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen \(Johnson & Johnson\) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021, 27 april.](#)

Efectos secundarios de la vacuna e infección por SARS-CoV-2 después de la vacunación en usuarios de la aplicación COVID Symptom Study en el Reino Unido: un estudio observacional prospectivo.

Menni C, Klaser K, May A, et al. [Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Inf Dis. 2021, 27 april.](#)

Investigaciones.

Resumen Estadística Semanal

Aprovechamiento de los indicadores de mortalidad comunitaria para inferir la dinámica de transmisión y mortalidad de COVID-19 en Damasco, Siria.

Fuente: Watson OJ, Alhaffar M, Mehchy Z, et al. [Leveraging community mortality indicators to infer COVID-19 mortality and transmission dynamics in Damascus, Syria. Nat Commun. 2021](#)

- La pandemia de COVID-19 ha provocado una mortalidad sustancial en todo el mundo. Sin embargo, hasta la fecha, los países de Oriente Medio y África han informado tasas de mortalidad considerablemente más bajas que en Europa y las Américas.
- Se estimó la probable subestimación de la mortalidad por COVID-19 en Damasco, Siria.
- Utilizando datos de mortalidad por todas las causas, se ajustó un modelo matemático de transmisión de COVID-19 a la mortalidad informada, estimando que el 1,25% de las muertes por COVID-19 (rango de sensibilidad 1,00% - 3,00%) se han informado al 2 de septiembre de 2020.
- Se estimó que 4.380 (95% CI: 3.250 - 5.550) muertes por COVID-19 en Damasco pueden haberse pasado por alto, con un 39.0% (95% CI: 32.5% - 45.0%) de la población en Damasco precisada como infectada.
- La contabilidad de la verificación insuficiente corrobora los informes de capacidad excedida de camas de hospital y se valida mediante notificaciones de obituario cargadas por la comunidad, que confirman una gran mortalidad no declarada en Damasco.

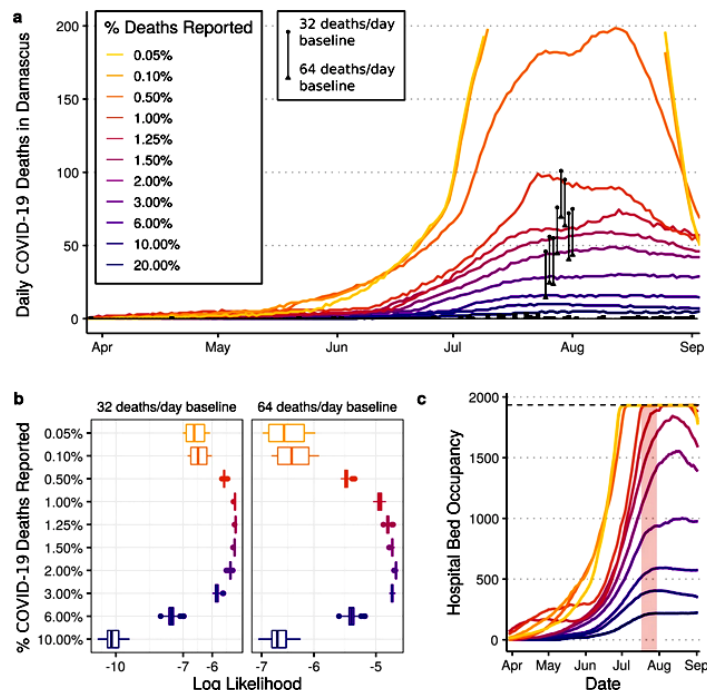


Fig. 1: Estimaciones de subestimación de muertes en Damasco.

EPIDEMIOLOGÍA

Excreción viral respiratoria en trabajadores de la salud infectados con SARS-CoV-2, Brasil, 2020.

Fuente: Amorim MR, Souza WM, Barros ACG Jr, Toledo-Teixeira DA, Bispo-dos-Santos K, Simeoni CL, et al. Respiratory *viral shedding in healthcare workers reinfected with SARS-CoV-2, Brazil, 2020*. Emerg Infect Dis. 2021

- Se documentan 4 casos de reinfección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo por cepas no variantes de preocupación entre los trabajadores de la salud en Campinas, Brasil.
- Los autores aislan partículas infecciosas de las secreciones nasofaríngeas durante ambos episodios de infección.
- Para evaluar si las partículas infecciosas del SARS-CoV-2 se vertieron en las secreciones nasofaríngeas durante ambos episodios de COVID-19, realizan un aislamiento viral en células Vero (ATCC no. CCL-81)
- Se inoculan células Vero con viriones aislados de SARS-CoV-2 de muestras de frotis nasofaríngeos recolectadas durante la primera y segunda infecciones;
- Se observa un efecto citopático 3-4 días después de la inoculación. El día 4, obtienen el sobrenadante del cultivo celular mediante centrifugación y realizan una qRT-PCR selectiva para el gen de la envoltura para confirmar la presencia de ARN del SARS-CoV-2.
- Se encuentra que los sobrenadantes tenían 2.8×10^2 - 1.4×10^{10} copias de ARN / mL y confirman el aislamiento viral por el aumento del número de copias de ARN por mililitro y la disminución de los valores del umbral del ciclo después del paso a las células Vero.
- El aislamiento de SARS-CoV-2 indica que las muestras de frotis nasofaríngeos contenían partículas infecciosas durante ambos episodios de COVID-19.
- Se necesitan medidas de protección mejoradas y continuas para mitigar el riesgo de reinfección entre los trabajadores de la salud.

Healthcare worker				
Characteristic	1	2	3	4
Underlying conditions	None	Chronic bronchitis	None	None
Hospitalized	No	No	No	No
Symptoms				
First infection	Fever, headache, chills, sneezing, coryza, and myalgia	Headache, cough, myalgia, odynophagy, coryza, diarrhea, and ageusia	Nasal congestion, coryza, cough, ageusia	Fever, headache, myalgia, coryza, dry cough, vomiting, and malaise
Second infection	Headache, nasal congestion, odynophagia, ageusia, and anosmia	Cough, myalgia, odynophagia, anosmia, and diarrhea	Odynophagia, sneezing, coryza, diarrhea, ageusia, and anosmia	Odynophagia, dry cough, myalgia, malaise, coryza, and headache
Cycle threshold values				
First infection†	E gene: 35.24; N gene: 40.12	E gene: 31.8	E gene: 35.15	E gene: 34.80; RdRp gene: 39.86
Second infection†	E gene: 31.14; N gene: 31.3; RdRp gene: 32.58	E gene: 20.45; N gene: 20.52; RdRp gene: 22.65	E gene: 26.04; N gene: 26.88; RdRp gene: 28.40	E gene: 23.72; N gene: 23.48; RdRp gene: 25.67
Time between symptom onsets, d	55	170	131	148

Efecto del tratamiento temprano con hidroxiclороquina o lopinavir y ritonavir sobre el riesgo de hospitalización en pacientes con COVID-19: ensayo clínico aleatorizado JUNTOS.

Fuente: Reis G, Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, et al. [Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19](#)The TOGETHER Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021. 22 april.

- Ensayo clínico aleatorizado que se llevó a cabo en Brasil. Los adultos sintomáticos diagnosticados con síntomas respiratorios de la infección por SARS-CoV-2 se inscribieron entre el 2 de junio y el 30 de septiembre de 2020. El tamaño de muestra planificado fue de 1476 pacientes, con análisis provisionales planificados después de que se inscribieran 500 pacientes. El análisis estadístico se realizó en diciembre de 2020.
- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a hidroxiclороquina (dosis de carga de 800 mg, luego 400 mg al día durante 9 días), lopinavir-ritonavir (dosis de carga de 800 mg y 200 mg, respectivamente, cada 12 horas seguida de 400 mg y 100 mg, respectivamente, cada 12 horas durante los siguientes 9 días) o placebo.

Resultados

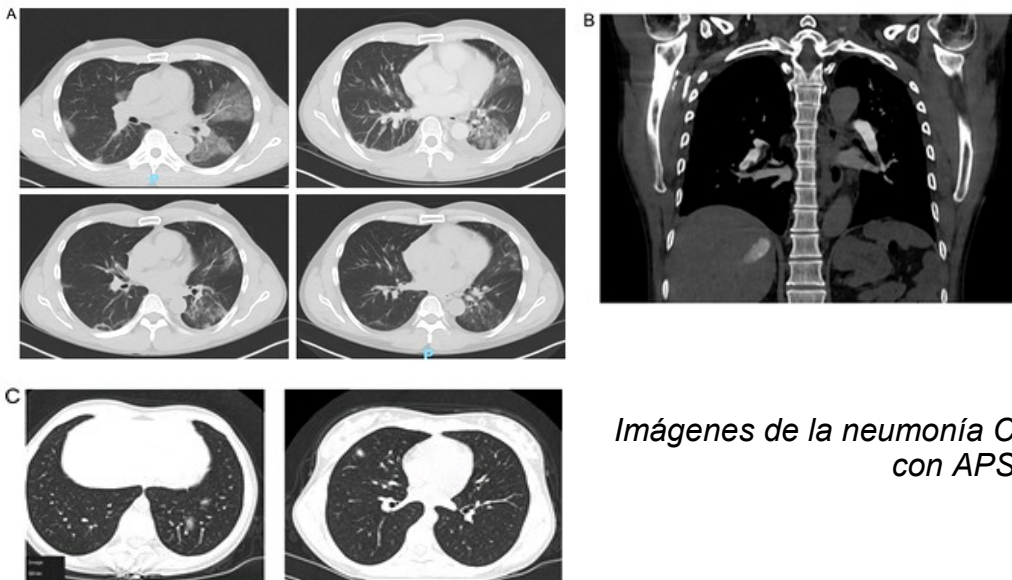
- De 685 participantes, 632 (92,3%) se auto identificaron como mestizos, 377 (55,0%) eran mujeres y la mediana (rango) de edad fue de 53 (18-94) años. Se asignó al azar a un total de 214 participantes a la hidroxiclороquina; 244, lopinavir-ritonavir; y 227, placebo.
- En el primer análisis intermedio, la junta de control de la seguridad de los datos recomendó detener la inscripción de los grupos de hidroxiclороquina y lopinavir-ritonavir debido a su inutilidad. La proporción de pacientes hospitalizados por COVID-19 fue del 3,7% (8 participantes) en el grupo de hidroxiclороquina, del 5,7% (14 participantes) en el grupo de lopinavir-ritonavir y del 4,8% (11 participantes) en el grupo de placebo.
- No se encontraron diferencias significativas entre las intervenciones para la hospitalización asociada a COVID-19 (hidroxiclороquina: cociente de riesgo [HR], 0,76 [IC del 95%, 0,30-1,88]; lopinavir-ritonavir: HR, 1,16 [IC del 95%, 0,53-2,56] así como para el resultado secundario del aclaramiento viral hasta el día 14 (hidroxiclороquina: razón de posibilidades [OR], 0,91 [IC del 95%, 0,82-1,02]; lopinavir-ritonavir: OR, 1,04 [IC del 95%, 0,94-1,16]) Al final del ensayo, se registraron 3 muertes, 1 en el grupo de placebo y 2 en el grupo de intervención lopinavir-ritonavir.
- En este ensayo clínico aleatorizado, ni la hidroxiclороquina ni el lopinavir-ritonavir mostraron ningún beneficio significativo para disminuir las hospitalizaciones asociadas a COVID-19 u otros resultados clínicos secundarios.

CO-MORBILIDAD

Los autoanticuerpos preexistentes contra los IFN de tipo I son la base de la neumonía COVID-19 crítica en pacientes con APS-1.

Fuente: Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, et al. [Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1](#). J Exp Med. 2021, 23 april.

- Los pacientes con variantes de pérdida de función bialélica de AIRE sufren del síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (APS-1) y producen una amplia gama de autoanticuerpos (auto-Abs), incluidos los auto-Abs circulantes que neutralizan la mayoría de los interferones tipo I (IFN).
- Se informó recientemente que estos auto-Abs representan al menos el 10% de los casos de neumonía COVID-19 potencialmente mortal en la población general.
- En este trabajo se reportan 22 pacientes APS-1 de 21 familias en siete países, con edades entre 8 y 48 años e infectados con SARS-CoV-2 desde febrero de 2020.
- Los 21 pacientes evaluados tenían subtipos de IFN- α auto-Abs neutralizantes y / o IFN- ω ; uno tenía anti-IFN- β y otro anti-IFN- ϵ , pero ninguno tenía anti-IFN- κ .
- 19 pacientes (86%) fueron hospitalizados por neumonía COVID-19, incluidos 15 (68%) ingresados en una unidad de cuidados intensivos, 11 (50%) que requirieron ventilación mecánica y cuatro (18%) que fallecieron.
- La enfermedad ambulatoria en tres pacientes (14%) posiblemente se debió a intervenciones específicas previas o tempranas.
- Los IFN de tipo I neutralizantes de auto-Abs preexistentes en pacientes con APS-1 confieren un riesgo muy alto de neumonía por COVID-19 potencialmente mortal a cualquier edad.



Imágenes de la neumonía COVID-19 en pacientes con APS-1.

Recomendaciones actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización para el uso de la vacuna COVID-19 de Janssen (Johnson & Johnson) después de informes de trombosis con síndrome de trombocitopenia entre receptores de la vacuna - Estados Unidos, abril de 2021.

Fuente: MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al. [Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen \(Johnson & Johnson\) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021](#). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021, 27 april.

- El 23 de abril, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización concluyó que los beneficios de reanudar la vacunación de Janssen en personas ≥ 18 años superan los riesgos.
- Al momento de este trabajo sólo hay 15 casos de trombosis del seno venoso cerebral (CVST), principalmente entre mujeres de 18 a 49 años.
- Dos ocurrieron entre mujeres ≥ 50 años; no se notificaron casos posteriores a la autorización entre los hombres.
- Las tasas de notificación fueron de 7,0 casos por millón de dosis administradas a mujeres de 18 a 49 años y de 0,9 por millón a mujeres de ≥ 50 años.

¿Cuáles son las implicaciones para la práctica de la salud pública?

- Reanudar el uso de la vacuna Janssen COVID-19 garantizará flexibilidad, opciones y un mejor acceso.
- La educación sobre el riesgo de TTS con la vacuna Janssen COVID-19 es fundamental.

Benefits and harms from resuming vaccination	Resumption strategy			
	Recommended for adults aged ≥ 18 yrs		Recommended for adults aged ≥ 50 yrs	
	Low SARS-CoV-2 transmission	Moderate SARS-CoV-2 transmission	Low SARS-CoV-2 transmission	Moderate SARS-CoV-2 transmission
No. of persons expected to receive the Janssen COVID-19 vaccine	9.8 million		3.6 million	
Benefits, no. (% decrease^a)				
Hospitalizations prevented	3,926 (1.4)	9,395 (1.6)	1,361 (0.5)	3,532 (0.6)
ICU admissions prevented	928 (1.4)	2,236 (1.5)	295 (0.4)	799 (0.5)
Deaths prevented	586 (1.6)	1,435 (1.8)	54 (0.1)	257 (0.3)
Harms				
No. of TTS cases expected	26	26	2	2

Número estimado y porcentaje de disminución a nivel de población de hospitalizaciones relacionadas con COVID-19, ingresos a unidades de cuidados intensivos y muertes después de reanudar el uso de la vacuna Janssen COVID-19 durante 6 meses * y número de casos esperados de trombosis con síndrome de trombocitopenia, por edad grupo y nivel de transmisión del SARS-CoV-2 † - Estados Unidos, 2021

VACUNA

Efectos secundarios de la vacuna e infección por SARS-CoV-2 después de la vacunación en usuarios de la aplicación COVID Symptom Study en el Reino Unido: un estudio observacional prospectivo.

Fuente: Menni C, Klaser K, May A, et al. [Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study](#). *Lancet Inf Dis*. 2021, 27 april.

- Las vacunas COVID-19 de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) y Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) han demostrado una excelente seguridad y eficacia en ensayos de fase 3.
- En este estudio observacional prospectivo, se examina la proporción y probabilidad de efectos secundarios sistémicos y locales autoinformados dentro de los 8 días posteriores a la vacunación en personas que usaban la aplicación COVID Symptom Study que recibieron una o dos dosis de la vacuna BNT162b2 o una dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19.
- Se comparan las tasas de infección en un subconjunto de personas vacunadas que posteriormente se analizaron para el SARS-CoV-2 con PCR o pruebas de flujo lateral con las tasas de infección en controles no vacunados.
- Entre el 8 de diciembre y el 10 de marzo de 2021, 627383 personas informaron haber sido vacunadas con 655590 dosis: 282 103 recibieron una dosis de BNT162b2, de las cuales 28 207 recibieron una segunda dosis y 345 280 recibieron una dosis de ChAdOx1 nCoV-19.
- Los efectos secundarios sistémicos fueron reportados por 13,5% (38 155 de 282 103) de los individuos después de la primera dosis de BNT162b2, por 22,0% (6216 de 28 207) después de la segunda dosis de BNT162b2, y por 33,7 % (116 473 de 345 280) después de la primera dosis de ChAdOx1 nCoV-19.
- Los efectos secundarios locales fueron informados por el 71,9% (150 023 de 208 767) de las personas después de la primera dosis de BNT162b2, el 68,5% (9025 de 13 179) después de la segunda dosis de BNT162b2 y el 58,7% (104 282 de 177 655) después de la primera dosis de ChAdOx1 nCoV-19.
- Los efectos secundarios sistémicos fueron más comunes (1 · 6 veces después de la primera dosis de ChAdOx1 nCoV-19 y 2 · 9 veces después de la primera dosis de BNT162b2) entre los individuos con infección previa por SARS-CoV-2 que entre aquellos sin infección previa conocida.
- Los efectos secundarios sistémicos y locales después de la vacunación con BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19 ocurren con frecuencias más bajas que las informadas en los ensayos de fase 3.
- Ambas vacunas reducen el riesgo de infección por SARS-CoV-2 después de 12 días.

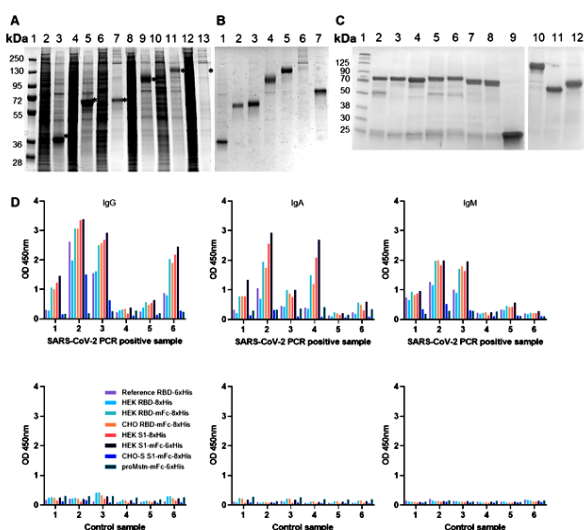
Combinación de antígenos N y S con medición de IgA e IgG refuerza la precisión de los serodiagnósticos del SARS-CoV-2.

Fuente: Jalkanen P, Pasternack A, Maljanen S, et al. [A combination of N and S antigens with IgA and IgG measurement strengthens the accuracy of SARS-CoV-2 serodiagnostics](#). *J Inf Dis*. 2021, 27 april.

- El diagnóstico principal de la infección por SARS-CoV-2 se basa en la detección del ARN del virus en muestras de frotis nasofaríngeos. Además, el análisis de la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2 tiene un papel importante en el diagnóstico viral y las estimaciones de seroprevalencia.
- Los autores desarrollan y optimizan un inmunoensayo enzimático (EIA) utilizando la nucleoproteína (N) del SARS-CoV-2, S1 y el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína del pico viral y proteínas N del SARS, MERS y cuatro CoV humanos de baja patogenicidad.
- La actividad del anticuerpo neutralizante se comparó con los resultados del EIA de SARS-CoV-2 IgG, IgA e IgM.

Resultados

- La sensibilidad del EIA para detectar la respuesta inmune en pacientes con COVID-19 (n = 101) fue del 77% en la fase aguda y del 100% en la fase de convalecencia de la infección por SARS-CoV-2 cuando se utilizaron N y RBD como antígenos en IgG y EIA específicos de IgA.
- La infección por SARS-CoV-2 aumentó significativamente las respuestas inmunes humorales contra las proteínas N 229E y NL63.
- Los resultados de EIA basados en S1 y RBD tuvieron una fuerte correlación con los resultados de la prueba de microneutralización (MNT).
- Los datos indican que una combinación de las proteínas SARS-CoV-2 S1 o RBD y N, además del análisis de sueros en las clases de inmunoglobulinas IgG e IgA proporcionan una base excelente para el diagnóstico serológico específico y sensible de COVID-19.



Expresión de proteínas de coronavirus recombinantes y caracterización de proteínas SARS-CoV-2 RBD y S1 con y sin fusión de mFc en EIA de IgG, IgA e IgM.

INVESTIGACIONES

Seguridad e inmunogenicidad de una versus dos dosis de la vacuna COVID-19 BNT162b2 para pacientes con cáncer: análisis intermedio de un estudio observacional prospectivo.

Fuente: Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. [Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study.](#) *Lancet Inf Dis* April 27, 2021.

En este estudio observacional prospectivo de 151 pacientes con cánceres sólidos y hematológicos, una dosis de 30 µg de la vacuna BNT162b2 arrojó poca eficacia, medida por las tasas de seroconversión, la capacidad de neutralización viral y las respuestas de las células T, a las 3 y 5 semanas después de la primera inóculo. La inmunogenicidad aumentó significativamente en pacientes con cáncer sólido dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la vacuna el día 21 después de la primera dosis.

Cambios cardíacos corregidos en el intervalo QT entre pacientes tratados por infección por COVID-19 durante la fase inicial de la pandemia.

Fuente: Rubin GA, Desai AD, Chai Z, et al. [Cardiac Corrected QT Interval Changes Among Patients Treated for COVID-19 Infection During the Early Phase of the Pandemic.](#) *JAMA Netw Open* April 23, 2021;4(4):e216842.

En este estudio de cohorte de 965 pacientes con al menos dos ECG, la infección por COVID-19 se asoció de forma independiente con una prolongación media significativa del QTc en los días 2 y 5 de hospitalización en comparación con el día 0. El aspecto distintivo de este análisis fue la inclusión de pacientes que tenían hisopos COVID-19 negativos pero continuaron recibiendo tratamiento con HCQ y / o azitromicina, lo que permitió un análisis independiente de la asociación electrocardiográfica del propio COVID-19. Es de destacar que el 25% de los pacientes con COVID-19 que no recibieron ningún fármaco todavía tenían un intervalo QTc de 500 milisegundos o más.

Exposición de los hogares al SARS-CoV-2 y asociación con la gravedad de COVID-19: estudio de cohorte nacional danés.

Fuente: Broccia MM, de Knegt VE, Mills EH, et al. [Household exposure to SARS-CoV-2 and association with COVID-19 severity: a Danish nationwide cohort study.](#) *Clinical Infectious Diseases*. 2021, 24 april.

Amplio estudio de cohorte de Dinamarca, que reveló que la presencia de personas positivas al SARS-CoV-2 dentro de los hogares no representaba un mayor riesgo de infección "crítica por COVID-19" entre los miembros del hogar infectados posteriormente.

RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 23 abril 2020	
Casos en el día	1 110
Casos acumulados	100 318
Casos activos	5 733
Fallecidos	12
Altas en el día	988
Sábado 24 abril 2020	
Casos en el día	1 185
Casos acumulados	101 503
Casos activos	5 761
Fallecidos	10
Altas en el día	1 147
Domingo 25 abril 2020	
Casos en el día	938
Casos acumulados	102 441
Casos activos	5 466
Fallecidos	6
Altas en el día	1 227

Lunes 26 abril 2020	
Casos en el día	1 083
Casos acumulados	103 524
Casos activos	5 402
Fallecidos	7
Altas en el día	1 140
Martes 27 abril 2020	
Casos en el día	988
Casos acumulados	104 512
Casos activos	5 306
Fallecidos	10
Altas en el día	1 074
Miércoles 28 abril 2020	
Casos en el día	1 148
Casos acumulados	105 661
Casos activos	5 343
Fallecidos	18
Altas en el día	1 094
Jueves 29 abril 2020	
Casos en el día	1 046
Casos acumulados	16 707
Casos activos	5 404
Fallecidos	12
Altas en el día	973

ENLACES DE INTERÉS

Mallapaty S. [India's massive COVID surge puzzles scientists](#). Nature NEWS. 2021.

Jungnick S, Hobmaier B, Mautner L, et al. [Detection of the new SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7 and B.1.351 in five SARS-CoV-2 rapid antigen tests \(RATs\), Germany, March 2021](#). Euro Surveill. 2021.

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR. [Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons](#). NEJM. 2021.

Tenforde MW, Olson SM, Self WH. [Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥65 Years — United States, January–March 2021](#). MMWR 2021, 28 april