

# BOLETÍN SEMANAL COVID-19

## TABLA DE CONTENIDO

**Eficacia de la vacuna COVID-19 en pacientes con leucemia linfocítica crónica.** Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC. et al. [COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia](#). *Leukemia*. 2021.

**Adsorción de citocinas en pacientes con neumonía grave por COVID-19 que requieren oxigenación por membrana extracorpórea (CYCOV): ensayo controlado, aleatorizado, de un solo centro, abierto.** Supaday A, Weber E, Rieder M, et al. [Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation \(CYCOV\): a single centre, open-label, randomised, controlled trial](#). *Lancet Resp Med*. 2021.

**Autoanticuerpos funcionales diversos en pacientes con COVID-19.** Wang EY, Mao T, Klein J, et al. [Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19](#). *Nature May* 19, 2021.

**Seguridad y eficacia de meplazumab en voluntarios sanos y pacientes con COVID-19: un ensayo de fase 1 aleatorizado y un ensayo de fase 2 exploratorio.** Bian H, Zheng ZH, Wei D, et al. [Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial](#). *Sig Transduct Target Ther*. 2021.

**Seroconversión y dinámica de la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 relacionada con un brote hospitalario de COVID-19 entre pacientes de oncología pediátrica.** Mayanskiy N, Luchkina P, Fedorova N et al. [Seroconversion and dynamics of the anti-SARS-CoV-2 antibody response related to a hospital COVID-19 outbreak among pediatric oncology patients](#). *Leukemia*. 2021.

**El daño difuso del trofoblasto es el sello distintivo de la muerte fetal asociada al SARS-CoV-2.** Garrido-Pontnou M, Navarro A, Camacho J, et al. [Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise](#). *Mod Pathol*. 2021.

**Análisis clonal de inmunodominancia y reactividad cruzada de la respuesta de las células T CD4 al SARS-CoV-2.** Siong Low J, Vaquerinho D, Mele F, et al. [Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell response to SARS-CoV-2](#). *Science*. 2021.

**Investigaciones**

**Resumen Estadística Semanal**

## Eficacia de la vacuna COVID-19 en pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Fuente: Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC. et al. [COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia](#). *Leukemia*. 2021.

- Se examinaron 44 pacientes consecutivos con LLC que recibieron dos dosis de la vacuna de ARNm (BNT162b2 o ARNm-1273) entre el 1/2/21 y el 3/12/21 y se analizaron los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S1 / S2.
- Las pruebas serológicas se realizaron en la práctica clínica habitual con el ensayo Liaison® SARS-CoV-2 S1 / S2 IgG (DiaSorin; Saluggia, Italia) con  $\geq 15$  AU / mL que constituye un resultado positivo.
- Se recopilaron los datos demográficos iniciales, el historial de tratamiento y los parámetros de laboratorio antes de la primera dosis de la vacuna COVID-19.
- Se utilizó regresión logística para examinar la relación entre las características iniciales y las pruebas serológicas positivas; todas las demás estadísticas son descriptivas.
- La mediana de edad en el momento de la vacunación fue de 71 años (rango 37-89) y 23/44 (52%) eran hombres. Veintiséis pacientes (59%) recibieron al menos una terapia previa dirigida a la CLL.
- Dieciocho (41%) fueron tratados activamente en el momento de la vacunación (14 (32%) con inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), 7 (16%) con venetoclax, 14 (32%) con anticuerpo monoclonal anti-CD20 (mAb) dentro de un año).
- La terapia dirigida a la CLL no se mantuvo ni se modificó en el momento de la vacunación.
- Se administró BNT162b2 a 25/44 (57%) y mRNA-1273 a 19/44 (43%).
- La serología se evaluó una mediana de 21 días (rango 14 a 48) después de la segunda dosis de vacuna.
- Veintitrés pacientes de esta cohorte de 44 (52%) dieron positivo en anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S1 / S2.
- Se encontró que los pacientes sin tratamiento previo y los menores de 70 años tenían más probabilidades de producir anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S1 / S2.
- La producción de anticuerpos fue significativamente menos común en pacientes que recibieron inhibidores de BTK en el momento de la vacunación o en pacientes que recibieron mAb anti-CD20 dentro de los 12 meses.
- Se detectaron anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S1 / S2 en 17/18 (94%) de los pacientes nunca tratados frente a 6/26 (23%) de los pacientes tratados.
- El 3/14 (21%) de los que recibieron inhibidores de BTK, 2/14 (14%) de los que habían recibido mAb anti-CD20 en 12 meses y 0/7 (0%) de los que recibieron venetoclax con anti- El mAb CD20 en 12 meses dio positivo en anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S1 / S2.

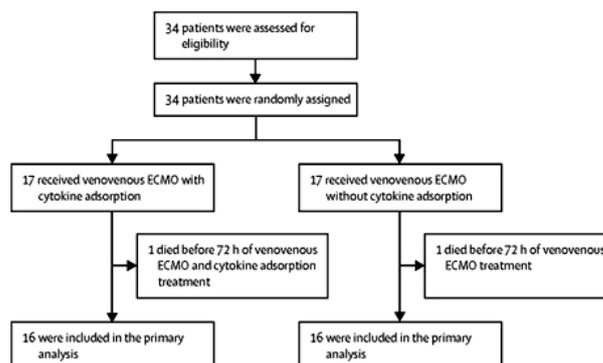
## Tratamiento / COVID-19 severo

### Adsorción de citocinas en pacientes con neumonía grave por COVID-19 que requieren oxigenación por membrana extracorpórea (CYCOV): ensayo controlado, aleatorizado, de un solo centro, abierto.

Fuente: Supaday A, Weber E, Rieder M, et al. [Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation \(CYCOV\): a single centre, open-label, randomised, controlled trial](#). *Lancet Resp Med*. 2021.

- Se realizó un ensayo controlado, aleatorizado, abierto, de un solo centro para investigar la adsorción de citocinas en pacientes adultos con neumonía grave por COVID-19 que requieren ECMO.
- Los pacientes con COVID-19 seleccionados para ECMO en el Centro Médico de la Universidad de Freiburg (Freiburg, Alemania) fueron asignados al azar (1: 1) para recibir adsorción de citocinas usando el dispositivo CytoSorb o no.
- El criterio de valoración principal fue la concentración sérica de interleucina-6 (IL-6) 72h después del inicio de la ECMO analizada por intención de tratar. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia a los 30 días.
- Desde el 29 de marzo de 2020 hasta el 29 de diciembre de 2020, de 34 pacientes evaluados para elegibilidad, 17 (50%) fueron tratados con adsorción de citocinas y 17 (50%) sin ella.
- La mediana de IL-6 disminuyó de 357 · 0 pg / mL a 98 · 6 pg / mL en pacientes asignados al azar a adsorción de citocinas y de 289 · 0 pg / mL a 112 · 0 pg / mL en el grupo de control después de 72 h.
- Un paciente de cada grupo falleció antes de las 72 h.
- Las concentraciones medias ajustadas de log IL-6 después de 72 h fueron 0 · 30 más altas en el grupo de adsorción de citocinas (IC del 95%: -0 · 70 a 1 · 30, p = 0 · 54).
- La supervivencia después de 30 días fue de tres (18%) de 17 con adsorción de citocinas y 13 (76%) de 17 sin adsorción de citocinas (p = 0,0016).
- El inicio temprano de la adsorción de citocinas en pacientes con COVID-19 grave y ECMO venovenosa no redujo la IL-6 sérica y tuvo un efecto negativo sobre la supervivencia.
- La adsorción de citocinas no debe usarse durante los primeros días de soporte de ECMO en COVID-19.

34 pacientes fueron evaluados e inscritos en el ensayo, desde el 29 de marzo de 2020 hasta el 29 de diciembre de 2020



## Autoanticuerpos funcionales diversos en pacientes con COVID-19.

Fuente: Wang EY, Mao T, Klein J, et al. [Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19](#). Nature May 19, 2021.

- La COVID-19 se manifiesta con un amplio espectro de fenotipos clínicos que se caracterizan por respuestas inmunes del huésped exageradas y mal dirigidas. Si bien la activación inmunitaria innata patológica está bien documentada en la enfermedad grave, el impacto de los autoanticuerpos en la progresión de la enfermedad está menos definido.
- Se utiliza una técnica de descubrimiento de autoanticuerpos de alto rendimiento (AAb) llamada Perfil de antígeno extracelular rápido (REAP) 7 para seleccionar una cohorte de 194 pacientes COVID-19 infectados con SARS-CoV-2 y trabajadores de la salud en busca de autoanticuerpos contra 2770 proteínas extracelulares y secretadas. (el "exoproteoma").
- Se establece que estos autoanticuerpos perturban la función inmune y deterioran el control virológico al inhibir la señalización de inmunorreceptores y al alterar la composición de las células inmunes periféricas,
- Se nota que los sustitutos murinos de estos autoanticuerpos exacerban la gravedad de la enfermedad en un modelo de ratón de infección por SARS-CoV-2.
- El análisis de autoanticuerpos contra antígenos asociados a tejidos reveló asociaciones con características clínicas específicas y la gravedad de la enfermedad.
- Este artículo reveló un panorama expansivo de autoanticuerpos en COVID-19 e identificó distintos autoanticuerpos que ejercieron sorprendentes resultados inmunológicos y clínicos.
- Los pacientes con COVID-19 exhiben aumentos drásticos en las reactividades de los autoanticuerpos en comparación con los controles no infectados, con una alta prevalencia de autoanticuerpos contra proteínas inmunomoduladoras que incluyen citocinas, quimiocinas, componentes del complemento y proteínas de la superficie celular.
- Estos autoanticuerpos perturban la función inmunológica y deterioran el control virológico inhibiendo la señalización de los inmunorreceptores y alterando la composición de las células inmunitarias periféricas.

# VACUNA

## Seguridad y eficacia de meplazumab en voluntarios sanos y pacientes con COVID-19: un ensayo de fase 1 aleatorizado y un ensayo de fase 2 exploratorio.

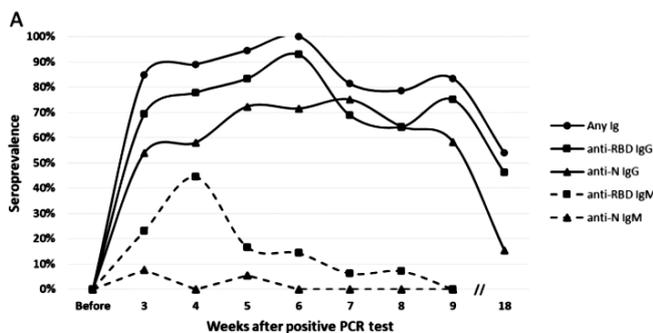
Fuente: *Bian H, Zheng ZH, Wei D, et al. [Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial.](#) Sig Transduct Target Ther. 2021.*

- La evidencia reciente sugiere que CD147 sirve como un receptor novedoso para la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo. El bloqueo de CD147 a través del anticuerpo anti-CD147 podría suprimir la replicación in vitro del SARS-CoV-2.
- El meplazumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD147 IgG2 humanizado, que puede prevenir eficazmente la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).
- Se realiza un ensayo de fase 1 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de meplazumab en sujetos sanos, y un estudio de fase 2 exploratorio complementario controlado concurrente de etiqueta abierta para determinar la eficacia en pacientes con COVID-19.
- En el estudio de fase 1, se inscribieron 59 sujetos y se asignaron a ocho cohortes, y no se observó ningún evento adverso grave emergente del tratamiento (TEAE) o grado TEAE  $\geq 3$ .
- La  $C_{m\acute{a}x}$  en suero y sangre periférica y el área bajo la curva mostraron características farmacocinéticas no lineales. No se observó una relación obvia entre la incidencia o el título de anticuerpos antidrogas positivos y la dosis en cada cohorte.
- El estudio de biodistribución indicó que el meplazumab alcanzó el tejido pulmonar y se mantuvo estable durante más de 14 días con una relación entre el tejido pulmonar y la acumulación de sangre cardíaca de 0,41 a 0,32.
- En el estudio exploratorio de fase 2, se inscribieron 17 pacientes con COVID-19 y 11 pacientes hospitalizados participaron como control concurrente.
- El tratamiento con meplazumab mejoró significativamente el alta ( $P = 0,005$ ) y la gravedad del caso ( $P = 0,021$ ), y redujo el tiempo hasta el virus negativo ( $P = 0,045$ ) en comparación con el grupo de control.
- Estos resultados muestran una sólida seguridad y tolerancia de meplazumab en voluntarios sanos y sugieren que meplazumab podría acelerar la recuperación de pacientes de neumonía COVID-19 con un perfil de seguridad favorable.

## Seroconversión y dinámica de la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 relacionada con un brote hospitalario de COVID-19 entre pacientes de oncología pediátrica.

Fuente: Mayanskiy N, Luchkina P, Fedorova N et al. [Seroconversion and dynamics of the anti-SARS-CoV-2 antibody response related to a hospital COVID-19 outbreak among pediatric oncology patients](#). *Leukemia*. 2021.

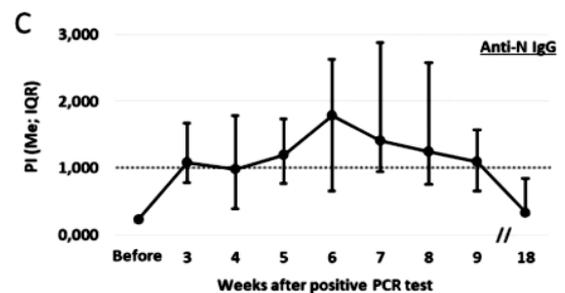
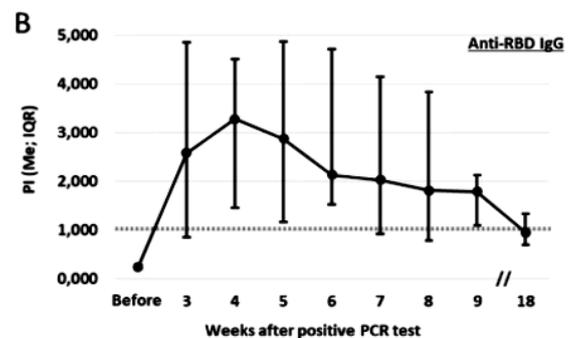
- Brote en el departamento de hemato-oncología de un hospital clínico infantil ruso a finales de abril de 2020.
- En total, 18 pacientes con neoplasias (16 con leucemia linfoblástica aguda) que recibieron quimioterapia con múltiples fármacos se infectaron.
- La mayoría tuvo un curso leve y produjo anticuerpos de diferentes isotipos contra los antígenos diana RBD y N.



A Se examinó la dinámica de la tasa de seroprevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 en 133 muestras de suero obtenidas en los puntos temporales indicados de 18 pacientes de oncología pediátrica después de una prueba de PCR positiva para el SARS-CoV-2. En la semana 18, solo se analizaron los anticuerpos IgG. El nivel de anticuerpos IgG anti-RBD

(B) y anti-N (C) se representan como índices de positividad (PI) medianos (Me) que representan la relación entre la muestra y la densidad óptica del control de corte interno en el ensayo ELISA. Las barras de error indican rangos intercuartílicos (IQR).

Las líneas discontinuas en (B y C) muestran el umbral de positividad.



- Los resultados indicaron que, aunque la mayoría de las muestras contenían anticuerpos IgG anti-RBD, entre las muestras positivas para IgG anti-SARS-CoV-2 hubo un 13% en las que se produjeron exclusivamente IgG anti-N.
- Este hallazgo sugirió que la detección de anticuerpos contra ambos objetivos aumentaría la sensibilidad del análisis serológico.
- En conclusión, un mayor estudio de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 en niños con cáncer es fundamental para brindar atención médica e implementar una protección óptima en este grupo de pacientes en el contexto de la pandemia de COVID-19

# EMBARAZO

**El daño difuso del trofoblasto es el sello distintivo de la muerte fetal asociada al SARS-CoV-2.**

Fuente: Garrido-Pontnou M, Navarro A, Camacho J, et al. [Diffuse trophoblast damage is the hallmark of SARS-CoV-2-associated fetal demise](#). *Mod Pathol*. 2021.

- La patología placentaria en embarazos infectados con SARS-CoV-2 parece bastante inespecífica.
- Se investigaron los hallazgos patológicos en placentas de 198 mujeres embarazadas positivas al SARS-CoV-2 para detectar la presencia de lesiones asociadas con la infección placentaria por SARS-CoV-2.
- La infección por SARS-CoV-2 se investigó en tejidos placentarios mediante inmunohistoquímica y los casos positivos se confirmaron por hibridación in situ.
- La infección por SARS-CoV-2 también se investigó mediante RT-PCR en 33 casos, incluidos todos los casos inmunohistoquímicamente positivos.
- Nueve casos fueron positivos para SARS-CoV-2 por inmunohistoquímica, hibridación in situ y RT-PCR.
- Las placentas mostraban lesiones caracterizadas por necrosis del trofoblasto veloso con colapso del espacio intervilloso y cantidades variables de infiltrado inflamatorio intervilloso mixto y depósito de fibrinoide perivilloso.
- Estas lesiones variaron de focales a masivamente generalizadas en cinco casos, lo que resultó en muerte fetal intrauterina.
- Dos de los fetos que nacieron muertos mostraron alguna evidencia de positividad para el SARS-CoV-2.
- Las 189 placentas restantes no mostraron lesiones similares.
- La fuerte asociación entre el daño trofoblástico y la infección placentaria por SARS-CoV-2 sugiere que esta lesión es un marcador específico de infección por SARS-CoV-2 en la placenta.
- El daño trofoblástico difuso, que afecta de forma masiva al tejido veloso coriónico, puede provocar la muerte fetal asociada con la enfermedad COVID-19.

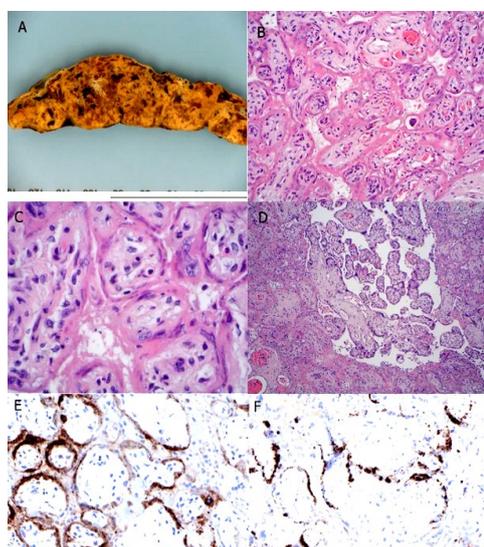


Fig. Patología del daño trofoblástico difuso.

A Placenta pálida y rígida.

B Histológicamente, existe un colapso difuso del espacio intervilloso que da como resultado un contacto cercano entre las vellosidades coriónicas con necrosis del trofoblasto que se tiñe de manera homogénea con eosina (H&E, aumento original 20x).

C A mayor potencia, los signos nucleares de necrosis celular pueden verse fácilmente en el trofoblasto afectado, mientras que el estroma veloso se conserva (H&E, aumento original 60x).

D Grupos ocasionales de vellosidades coriónicas preservadas están totalmente rodeados de vellosidades involucradas por daño trofoblástico difuso (H&E, aumento original 10x).

La inmunohistoquímica E para SARS-CoV-2 muestra una tinción de trofoblasto en parches (aumento original 30x).

La hibridación in situ F muestra un patrón granular de tinción en el revestimiento del trofoblasto de las vellosidades coriónicas (aumento original 30x).

# VIROLOGÍA

## Análisis clonal de inmunodominancia y reactividad cruzada de la respuesta de las células T CD4 al SARS-CoV-2.

Fuente: Siong Low J, Vaqueirinho D, Mele F, et al. [Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell response to SARS-CoV-2](#). Science. 2021.

- La identificación de epítomos de células T CD4 + es fundamental para el diseño de vacunas de subunidades para una amplia protección contra los coronavirus.
- Los autores demuestran que en individuos recuperados con COVID-19 una sólida respuesta de linfocitos T CD4 + al pico (S) y nucleoproteína (N) del SARS-CoV-2 procesados naturalmente, incluidos los linfocitos T efectora, auxiliar y de memoria.
- Al caracterizar los clones de células T 2943 S reactivas de 34 individuos, encontraron que el 34% de los clones y el 93% de los individuos reconocieron una región S346-365 inmunodominante conservada dentro del RBD que comprende epítomos anidados restringidos a HLA-DR y HLA-DP.
- Se utilizaron las muestras anteriores y posteriores a COVID-19 y proteínas S de coronavirus endémicos e identificaron células T con reactividad cruzada que se dirigen a múltiples sitios de proteínas S.
- Los epítomos inmunodominantes y de reacción cruzada identificados pueden informar las estrategias de vacunación para contrarrestar las variantes emergentes del SARS-CoV-2.
- La posibilidad de aprovechar una función robusta de células T colaboradoras de reactividad cruzada contra sitios conservados será fundamental para impulsar las respuestas de anticuerpos neutralizantes a las vacunas adaptativas que incorporan mutaciones de escape encontradas en variantes emergentes de SARS-CoV-2.

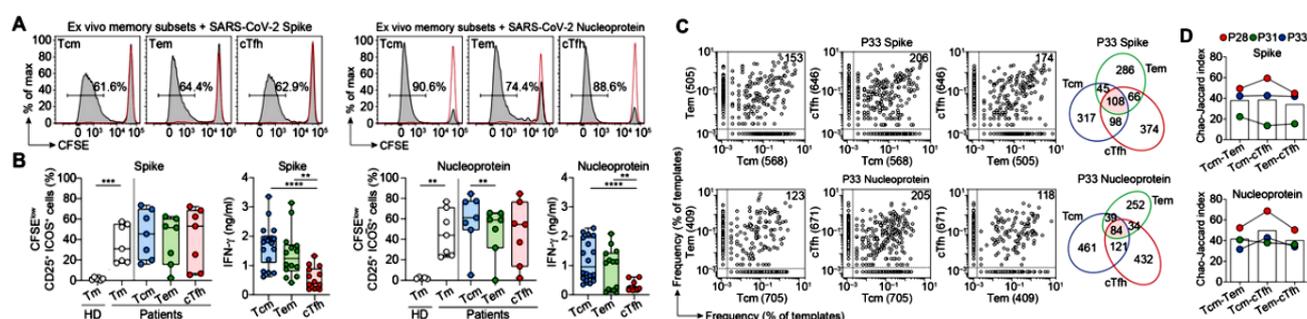


Fig. Respuesta robusta de células T a SARS-CoV-2 S y N en subconjuntos de células T de memoria CD4 + .

# INVESTIGACIONES

## Estimaciones provisionales de la eficacia de las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna COVID-19 entre el personal de atención médica - 33 sitios de EE. UU., Enero-marzo de 2021.

Fuente: [Pilishvili T, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines Among Health Care Personnel — 33 U.S. Sites, January–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 14 May 2021.](#)

Estudio de efectividad de la vacuna con diseño negativo de prueba en varios sitios de EE. UU. Entre HCP encontró que una dosis única de las vacunas Pfizer-BioNTech o Moderna tiene una efectividad del 82% contra el COVID-19 sintomático y 2 dosis con una efectividad del 94%.

## Efectividad de la vacuna TWO-DOSE BNT162b2: análisis de datos del mundo real.

Fuente: [Chodick G, Tene L, Rotem RS, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. Clinical Infectious Diseases. 2021.](#)

Datos de la vida real de Israel. La tasa de incidencia de una infección por SARS-CoV-2 entre 7 y 27 días después de la segunda dosis (el período de protección) se comparó con los días 1 a 7 después de la primera dosis, donde no se asume protección por la vacuna (el período de referencia). En 1,1 millones de personas vacunadas, la eficacia de la vacuna para prevenir la infección fue del 90% y del 94% contra COVID-19.

## La vacuna de ARNm BNT162b2 no previno un brote de SARS COV-2 variante 501Y.V2 en un hogar de ancianos, pero redujo la transmisión y la gravedad de la enfermedad.

Fuente: [Bailly B, Guilpain L, Bouiller K, et al. BNT162b2 mRNA vaccination did not prevent an outbreak of SARS COV-2 variant 501Y.V2 in an elderly nursing home but reduced transmission and disease severity. Clinical Infectious Diseases. 2021.](#)

Un brote de SARS-CoV-2 1.351 (la variante sudafricana) en un hogar de ancianos en Jura, en el este de Francia. Se infectaron 5/5 residentes no vacunados frente a 13/26 de los vacunados con BNT162b2. Dos de 13 residentes vacunados frente a 4 de 5 residentes no vacunados presentaron enfermedad grave.

## RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 14 abril 2020	
Casos en el día	1 383
Casos acumulados	123 221
Casos activos	6 864
Fallecidos	11
Altas en el día	961
Sábado 15 mayo 2020	
Casos en el día	1 233
Casos acumulados	27 657
Casos activos	6 934
Fallecidos	8
Altas en el día	1 155
Domingo 16 mayo 2020	
Casos en el día	1 057
Casos acumulados	27 509
Casos activos	6 892
Fallecidos	10
Altas en el día	1 089

Lunes 17 mayo 2020	
Casos en el día	1 244
Casos acumulados	126 755
Casos activos	6 712
Fallecidos	12
Altas en el día	1 412
Martes 18 mayo 2020	
Casos en el día	1 339
Casos acumulados	128 094
Casos activos	6 922
Fallecidos	8
Altas en el día	1 121
Miércoles 19 mayo 2020	
Casos en el día	1 252
Casos acumulados	129 346
Casos activos	6 856
Fallecidos	6
Altas en el día	1 312
Jueves 20 mayo 2020	
Casos en el día	1 197
Casos acumulados	130 543
Casos activos	6 874
Fallecidos	9
Altas en el día	1 170

### ENLACES DE INTERÉS

Gao X, Zhu K, Qin B. et al. [Crystal structure of SARS-CoV-2 Orf9b in complex with human TOM70 suggests unusual virus-host interactions.](#) Nat Commun. 2021.

White EM, Yang X, Blackman C, et al. [Incident SARS-CoV-2 Infection among mRNA-Vaccinated and Unvaccinated Nursing Home Residents.](#) NEJM. 2021.

Abdool Karim SS, de Oliveira T. [New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications.](#) N Engl J Med. 2021.