

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

La infección previa con SARS-CoV-2 aumenta y amplía la inmunogenicidad de Ad26.COVS.2 de una manera dependiente de la variante. Keeton R, Richardson SI, Moyo-Gwete T, et al. [Prior infection with SARS-CoV-2 boosts and broadens Ad26.COVS.2 immunogenicity in a variant dependent manner.](#) medRxiv 2021.

Impacto de la variante del SARS-CoV-2 en la gravedad de la infección materna y los resultados perinatales: datos de la cohorte nacional del Sistema de Vigilancia Obstétrica del Reino Unido. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, et al. [Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort.](#) medRxiv 2021.

Anticoagulación terapéutica con heparina en pacientes críticos con COVID-19. REMAP-CAP, et al. [Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19.](#) N Engl J Med. 2021.

Efectos post-virales del COVID-19 en el sistema olfativo y sus implicaciones. Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, et al. [Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications.](#) Lancet Neurol. 2021.

Respuestas de anticuerpos después de la primera y segunda vacunación con COVID-19 en pacientes con leucemia linfocítica crónica. Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al. [Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia.](#) Blood Cancer J. 2021

Variantes preocupantes del SARS-CoV-2 y variantes bajo investigación en Inglaterra | Sesión informativa técnica 20. Public Health England 202100806. [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England | Technical briefing 20.](#) UK Government 2021.

Seguridad e inmunogenicidad de los esquemas de refuerzo primarios heterólogos versus homólogos con una vacuna COVID-19 de ARNm y vector adenoviral (Com-COV): ensayo simple ciego, aleatorizado, de no inferioridad. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al. [Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine \(Com-COV\): a single-blind, randomised, non-inferiority trial.](#) Lancet 2021.

Investigaciones

Resumen Estadística Semanal

La infección previa con SARS-CoV-2 aumenta y amplía la inmunogenicidad de Ad26.COVS de una manera dependiente de la variante.

Fuente: Keeton R, Richardson SI, Moyo-Gwete T, et al. [Prior infection with SARS-CoV-2 boosts and broadens Ad26.COVS immunogenicity in a variant dependent manner.](#) medRxiv 2021.

- La vacuna de dosis única Johnson and Johnson Ad26.COVS, diseñada como una respuesta de emergencia a la pandemia, representa una opción atractiva para la ampliación de la vacunación COVID-19 en países con recursos limitados.
- Se examina el efecto de una infección previa con variantes ancestrales (D614G) o Beta sobre la inmunogenicidad de Ad26.COVS aproximadamente 28 días después de la vacunación.
- Se compara a los trabajadores de la salud que no habían recibido previamente SARS-CoV-2 (n = 20), a los infectados durante la primera ola antes de la aparición de Beta (n = 20) y a los infectados en la segunda ola (n = 20) cuando Beta era la variante dominante.
- Se demuestra que una exposición de cebado de la infección aumentó significativamente la magnitud de los anticuerpos de unión a picos, los anticuerpos neutralizantes y la actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) contra las variantes D614G, Beta y Delta.
- La magnitud del refuerzo de anticuerpos fue similar en ambas oleadas, a pesar del intervalo de tiempo más largo entre la infección de la oleada 1 y la vacunación (7 meses), en comparación con la oleada 2 (2 meses).
- La ADCC y la reactividad cruzada de unión fueron similares en ambas ondas. Sin embargo, la reactividad cruzada de neutralización varió según la onda, lo que muestra que el repertorio de anticuerpos estaba formado por la secuencia de picos de la variante infectante.
- Después de la vacunación se indujeron respuestas robustas de células T CD4 y CD8 a picos de magnitud similar o superior a los provocados por la infección.
- En contraste con las respuestas de anticuerpos, no se requirió infección previa para la generación de respuestas de células T de alta magnitud, y el reconocimiento de células T de la variante Beta se conservó por completo.
- La vacunación con Ad26.COVS después de una infección previa, incluso > 6 meses antes, puede resultar en una protección sustancialmente mejorada contra COVID-19, de particular relevancia en entornos de alta seroprevalencia de SARS-CoV-2.
- El impacto dominante de la variante infecciosa sobre la amplitud de la neutralización después de la vacunación tiene implicaciones importantes para el diseño de vacunas de segunda generación basadas en variantes de interés.

Impacto de la variante del SARS-CoV-2 en la gravedad de la infección materna y los resultados perinatales: datos de la cohorte nacional del Sistema de Vigilancia Obstétrica del Reino Unido.

Fuente: Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, et al. [Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort.](#) medRxiv 2021.

- En el Reino Unido, la variante Alpha del SARS-CoV-2 se volvió dominante a fines de 2020, rápidamente reemplazada por la variante Delta en mayo de 2021.
- El objetivo de este estudio fue comparar el impacto de estas variantes en la gravedad de la infección materna y los resultados perinatales dentro de los períodos de tiempo en los que predominaron.
- Este estudio de cohorte prospectivo nacional recopiló datos sobre mujeres embarazadas hospitalizadas con síntomas de infección confirmada por SARS-CoV-2 y comparó la gravedad de la infección y los resultados perinatales en todo el Wildtype (01/03 / 20-30 / 11/20), Alpha (01/12 / 20-15 / 05/21) y períodos dominantes delta (16/05 / 21-11 / 07/21), utilizando regresión logística multivariable.
- De 3371 mujeres embarazadas, la proporción que experimentó una infección de moderada a grave aumentó significativamente entre los períodos Wildtype y Alpha (24,4% frente al 35,8%; OR1,75; IC del 95%: 1,48-2,06), y entre los períodos Alpha y Delta (35,8% vs. 45,0%; ORa1,53, IC del 95% 1,07-2,17).
- En comparación con el período Wildtype, las mujeres sintomáticas admitidas en el período Alpha tenían más probabilidades de requerir asistencia respiratoria (27,2% frente a 20,3%, ORa1,39, IC del 95% 1,13-1,78), tener neumonía (27,5% frente a 19,1%, aOR1.65, 95% CI 1.38-1.98) y ser admitido en cuidados intensivos (11.3% vs.7.7%, aOR1.61, 95% CI 1.24-2.10).
- Las mujeres ingresadas durante el período Delta tenían un mayor riesgo de neumonía (36,8% frente a 27,5%, OR1,64 IC del 95% 1,14-2,35). No se admitieron mujeres embarazadas completamente vacunadas entre el 01/02/2021 cuando comenzó la recopilación de datos de vacunación y el 11/07/2021.
- La proporción de mujeres que recibieron terapias farmacológicas para el manejo del SARS-CoV-2 fue baja, incluso en las que estaban críticamente enfermas.
- La infección por SARS-CoV-2 durante los períodos dominantes Alfa y Delta se asoció con una infección más grave y peores resultados del embarazo en comparación con la infección de tipo salvaje, que en sí misma aumentó el riesgo en comparación con las mujeres sin infección por SARS-CoV-2.
- Implementar terapias específicas de COVID de acuerdo con las directrices nacionales.

Anticoagulación terapéutica con heparina en pacientes críticos con COVID-19.

Fuente: REMAP-CAP, et al. [Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19](#). *N Engl J Med*. 2021.

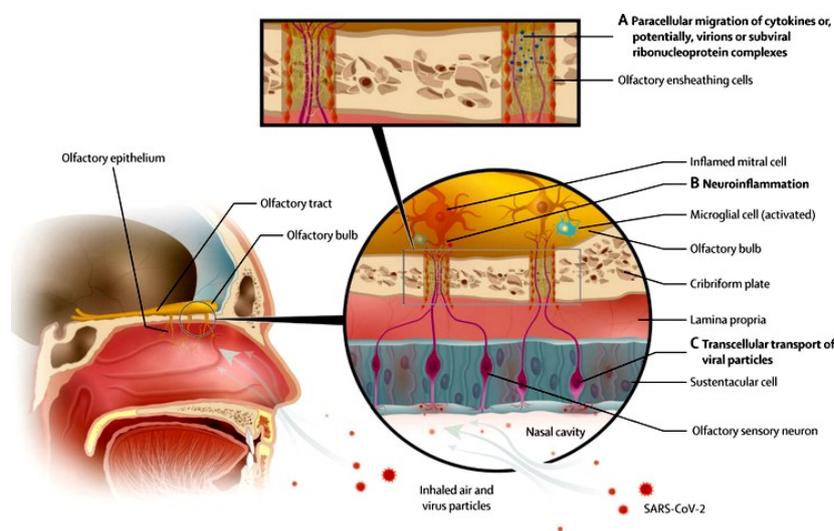
- La trombosis y la inflamación pueden contribuir a la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).
- Se realiza un ensayo clínico abierto, adaptativo, multiplataforma, aleatorizado, los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 grave fueron asignados al azar a un régimen definido pragmáticamente de anticoagulación en dosis terapéutica con heparina o tromboprolifaxis farmacológica de acuerdo con la atención habitual local.
- El resultado primario fueron los días sin soporte de órganos, evaluados en una escala ordinal que combinó la muerte intrahospitalaria (se asignó un valor de -1) y el número de días sin soporte de órganos respiratorios o cardiovasculares hasta el día 21 entre los pacientes que sobrevivieron a alta hospitalaria.
- El ensayo se detuvo cuando se cumplió el criterio preespecificado de inutilidad para la anticoagulación con dosis terapéuticas. Los datos sobre el resultado primario estaban disponibles para 1098 pacientes (534 asignados a anticoagulación en dosis terapéutica y 564 asignados a tromboprolifaxis de atención habitual).
- El valor mediano de los días sin soporte de órganos fue 1 (rango intercuartílico, -1 a 16) entre los pacientes asignados a la anticoagulación con dosis terapéuticas y fue 4 (rango intercuartílico, -1 a 16) entre los pacientes asignados a la tromboprolifaxis de atención habitual (razón de posibilidades proporcional ajustada, 0,83; intervalo de credibilidad del 95%, 0,67 a 1,03; probabilidad posterior de futilidad [definida como una razón de posibilidades $<1,2$], 99,9%).
- El porcentaje de pacientes que sobrevivieron al alta hospitalaria fue similar en los dos grupos (62,7% y 64,5%, respectivamente; razón de posibilidades ajustada, 0,84; intervalo de credibilidad del 95%, 0,64 a 1,11).
- Se produjo una hemorragia mayor en el 3,8% de los pacientes asignados a la anticoagulación en dosis terapéutica y en el 2,3% de los asignados a la tromboprolifaxis farmacológica de atención habitual.
- En pacientes críticamente enfermos con COVID-19, una estrategia inicial de anticoagulación en dosis terapéutica con heparina no resultó en una mayor probabilidad de supervivencia al alta hospitalaria o en un mayor número de días sin soporte cardiovascular o de órganos respiratorios que el tratamiento farmacológico habitual.

PATOGÉNESIS

Efectos post-virales del COVID-19 en el sistema olfativo y sus implicaciones.

Fuente: Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, et al. [Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications](#). *Lancet Neurol*. 2021.

- Se desconocen los mecanismos por los cuales cualquier virus de las vías respiratorias superiores, incluido el SARS-CoV-2, altera la función quimiosensorial.
- COVID-19 se asocia con frecuencia con disfunción olfativa después de una infección viral, lo que brinda una oportunidad de investigación para evaluar el curso natural de este hallazgo neurológico.
- Los ensayos clínicos y los estudios prospectivos e histológicos de la disfunción olfativa posviral de nueva aparición se han visto limitados por los tamaños de muestra pequeños y la escasez de datos avanzados de neuroimagen y muestras neuropatológicas.
- Aunque se dispone de datos de muestras neuropatológicas, la obtención de imágenes neurológicas del sistema olfatorio durante la fase aguda de la infección sigue siendo poco común debido a preocupaciones sobre el control de la infección y enfermedades críticas, y representa una laguna sustancial en el conocimiento.



Vías potenciales por las cuales el SARS-CoV-2 puede infectar los bulbos olfatorios y generar inflamación

- (A) *migración paracelular*; Las moléculas o viriones pueden ser transportados a través de la placa cribiforme a través de espacios intercelulares entre las células envoltoras olfatorias o dentro de fascículos nerviosos vaxíos.
- (B) *neuroinflamación estéril*; respuesta inmunológica marcada por mediadores proinflamatorios (es decir, citocinas y quimiocinas) que son activados por el virus, que tiene un papel iniciador pero secundario.
- (C) *La vía de transporte transcelular (trans-sináptica)*; los viriones podrían transferirse a través de la placa cribiforme a través del transporte sináptico anterógrado.

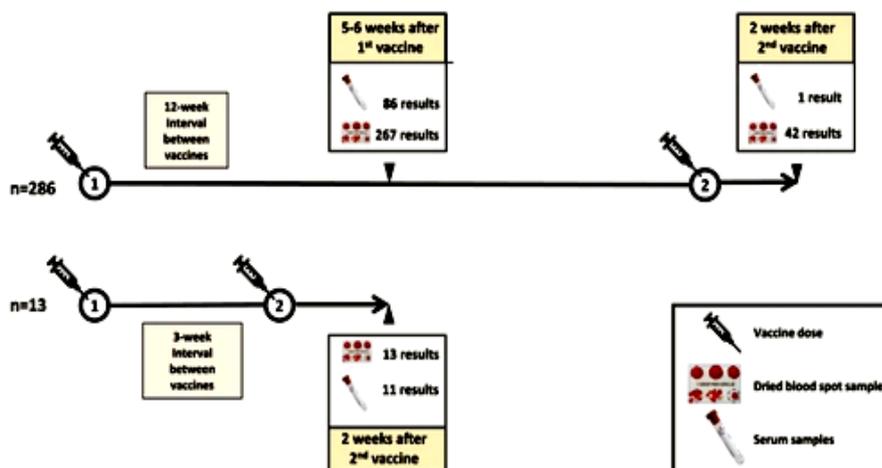
Respuestas de anticuerpos después de la primera y segunda vacunación con Covid-19 en pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Fuente: Parry H, Mcllroy G, Bruton R, et al. [Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia](#). *Blood Cancer J*. 2021

- La leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) se asocia con inmunosupresión y los pacientes tienen un mayor riesgo clínico después de la infección por SARS-CoV-2.
- Las vacunas COVID-19 ofrecen el potencial de protección contra infecciones graves, pero se sabe relativamente poco sobre el perfil de la respuesta de anticuerpos después de la primera o segunda vacunación.
- Se estudian las respuestas de anticuerpos específicos de picos después de la primera y / o la segunda vacunación con COVID-19 en 299 pacientes con LLC en comparación con donantes sanos.
- 286 pacientes se sometieron a intervalos prolongados de vacunación (10-12 semanas). 154 pacientes recibieron la vacuna de ARNm BNT162b2 y 145 pacientes recibieron ChAdOx1.
- Las muestras de sangre se tomaron por punción venosa o como manchas de sangre secas en papel de filtro.
- Las respuestas de anticuerpos específicos de picos fueron detectables en el 34% de los pacientes con LLC después de una vacuna (n = 267) en comparación con el 94% en donantes sanos con títulos de anticuerpos 104 veces más bajos en el grupo de pacientes.
- Las respuestas de anticuerpos aumentaron al 75% después de la segunda vacuna (n = 55), en comparación con el 100% en donantes sanos, aunque los títulos permanecieron más bajos.
- El análisis multivariado mostró que el tratamiento actual con inhibidores de BTK o deficiencia de IgA se asociaron de forma independiente con la imposibilidad de generar una respuesta de anticuerpos después de la segunda vacuna.
- Este trabajo respalda la necesidad de optimizar la estrategia de vacunación en pacientes con CLL, incluida la posible utilidad de las vacunas de refuerzo.

Infografía de diseño y colección de estudios.

Se recolectaron muestras de pacientes que se habían sometido a vacunación doble con un régimen de "intervalo extendido" (n = 286) o de "intervalo estándar" (n = 13). Los niveles de anticuerpos en muestras de suero obtenidas por flebotomía o en eluidos de muestras de manchas de sangre secas se evaluaron en los puntos de tiempo indicados.



VACUNA

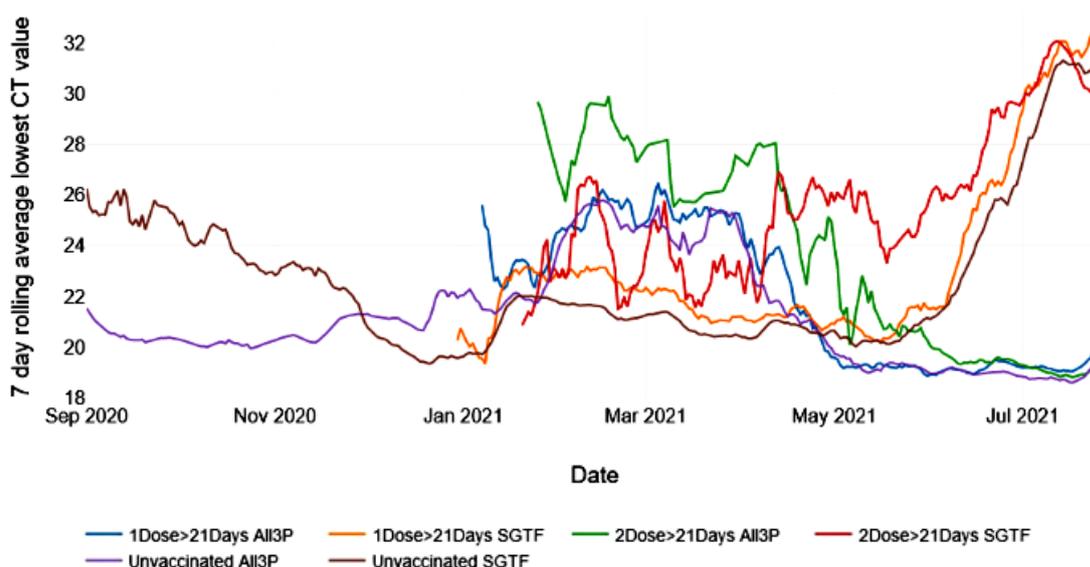
Variantes preocupantes del SARS-CoV-2 y variantes bajo investigación en Inglaterra | Sesión informativa técnica 20.

Fuente: Public Health England 202100806. [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England | Technical briefing 20](#). UK Government 2021.

Este informe se ha publicado para seguir compartiendo la vigilancia detallada de variantes, análisis que contribuyen a las evaluaciones de riesgos variantes y la designación de nuevos COV y VUI. Las sesiones informativas técnicas especializadas contienen datos y análisis iniciales sobre las variantes y los hallazgos tienen un alto nivel de incertidumbre.

- Nuevamente, para las infecciones de la variante Delta, el umbral del ciclo de carga viral (Ct) se describe como similar para los individuos no vacunados (17,8) y aquellos con un calendario de vacunación completo (18,0).
- Los autores concluyen que "valores de Ct similares (...) sugieren una diferencia limitada en la infecciosidad".
- Todavía existe la posibilidad de que las personas vacunadas eliminen el virus durante un período de tiempo más corto.
- La vacunación también puede reducir el riesgo general de infección de una persona. En cualquier caso, cabe esperar que la vacunación reduzca la transmisión del SARS-CoV-2, incluso de la variante Delta.

Valores medios diarios más bajos de Ct para casos vacunados frente a no vacunados, por Variante de los datos de NHSTT desde el 1 de septiembre de 2020 hasta el 25 de julio de 2021.



Seguridad e inmunogenicidad de los esquemas de refuerzo primarios heterólogos versus homólogos con una vacuna COVID-19 de ARNm y vector adenoviral (Com-COV): ensayo simple ciego, aleatorizado, de no inferioridad.

Fuente: Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al. [Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine \(Com-COV\): a single-blind, randomised, non-inferiority trial.](#) Lancet 2021.

- Entre el 11 de febrero y el 26 de febrero de 2021, se inscribieron y asignaron al azar 830 participantes, incluidos 463 participantes con un intervalo de estimulación inicial de 28 días, cuyos resultados se informan aquí.
- La edad media de los participantes fue 57 · 8 años (DE 4 · 7), con 212 (46%) mujeres participantes y 117 (25%) de minorías étnicas.
- En el día 28 posterior al refuerzo, la concentración media geométrica de IgG anti-pico de SARS-CoV-2 en los receptores de ChAd / BNT (12 906 ELU / ml) no fue inferior a la de los receptores de ChAd / ChAd (1392 ELU / ml), con una GMR de 9 · 2 (unilateral 97 · 5% IC 7 · 5 a ∞).
- En los participantes cebados con BNT, se muestra no inferioridad del esquema heterólogo (BNT / ChAd, 7133 ELU / mL) frente al esquema homólogo (BNT / BNT, 14 080 ELU / mL), con una GMR de 0 · 51 (unilateral 97 · 5% IC 0 · 43 a ∞).
- Se produjeron cuatro eventos adversos graves en todos los grupos, ninguno de los cuales se consideró relacionado con la inmunización.
- A pesar de que el régimen BNT / ChAd no cumplió con los criterios de no inferioridad, las concentraciones de IgG anti-pico de SARS-CoV-2 de ambos esquemas heterólogos fueron más altas que las de un esquema de vacuna autorizado (ChAd / ChAd) con eficacia probada contra la enfermedad COVID-19 y hospitalización.
- BioNTech / Pfizer vs AstraZeneca: la primera comparación de inmunogenicidad de programas de vacunas heterólogas. Después de medir las concentraciones de IgG anti-pico de SARS-CoV-2 (medidas por ELISA) a los 28 días después del refuerzo de la vacuna, los autores encuentran los siguientes valores para los programas de homólogos y heterólogos (BNT: BioNTech / Pfizer; AZ: AstraZeneca):
BNT / BNT: 14.080 ELU / mL
AZ / BNT: 12,906 ELU / mL
BNT / AZ: 7133 ELU / mL
AZ / AZ: 1392 ELU / mL

INVESTIGACIONES

La hora del día influye en la respuesta inmune a una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2.

Fuente: Zhang H, Liu Y, Liu D, et al. [Time of day influences immune response to an inactivated vaccine against SARS-CoV-2.](#) Cell Res. 2021.

Los autores analizaron a 63 trabajadores de la salud que recibieron la vacuna BBIBP-CorV inactivada (Sinopharm) entre las 9 y las 11 de la mañana o entre las 3 y las 5 de la tarde. Sorprendentemente, los participantes vacunados por la mañana mostraron niveles significativamente más altos de NAb en el suero, 34,70 frente a 19,35.

La variante Lambda del SARS-CoV-2 exhibe mayor infectividad y resistencia inmune.

Fuente: Kimura I, Kosugi Y, Wu J, et al. [SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits higher infectivity and immune resistance.](#) bioRxiv 2021.

Más sobre la variante Lambda (también conocida como el linaje C.37 que ahora se está extendiendo en países de América del Sur como Perú, Chile, Argentina y Ecuador). Los autores describen tres mutaciones o variantes, las mutaciones RSYLTPGD246-253N, L452Q y F490S, que confieren respectivamente resistencia a la inmunidad antiviral inducida por la vacuna. Además, las mutaciones T76I y L452Q contribuyen a aumentar la infectividad viral.

Seguridad de la vacuna COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años - Estados Unidos, del 14 de diciembre de 2020 al 16 de julio de 2021.

Fuente: Hause AM, Gee J, Baggs J, et al. [COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021.](#) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 30 July 2021.

Hasta el 16 de julio de 2021, casi 9 millones de adolescentes estadounidenses de entre 12 y 17 años habían recibido la vacuna BioNTech / Pfizer. El Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) recibió 9246 informes, el 90.7% de los cuales fueron por eventos adversos no graves, mientras que el 9.3% fueron por eventos adversos graves, incluidos alrededor de 400 casos de miocarditis (4.3%; aproximadamente 1: 25,000 vacunados. Las reacciones sistémicas fueron más frecuentes después de la segunda dosis.

RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 30 julio 2020	
Casos en el día	8 875
Casos acumulados	384 596
Casos activos	42 814
Fallecidos	65
Altas en el día	9 157
Sábado 31 julio 2020	
Casos en el día	9 747
Casos acumulados	394 343
Casos activos	42 955
Fallecidos	87
Altas en el día	9 519
Domingo 01 julio 2020	
Casos en el día	9 279
Casos acumulados	403 622
Casos activos	8 211
Fallecidos	68
Altas en el día	8 211

Lunes 02 julio 2020	
Casos en el día	9 629
Casos acumulados	413 251
Casos activos	45 966
Fallecidos	80
Altas en el día	7 538
Martes 03 julio 2020	
Casos en el día	9 363
Casos acumulados	422 614
Casos activos	46 113
Fallecidos	98
Altas en el día	9 118
Miércoles 04 julio 2020	
Casos en el día	8 399
Casos acumulados	431 013
Casos activos	45 632
Fallecidos	93
Altas en el día	8 787
Jueves 05 julio 2020	
Casos en el día	8 886
Casos acumulados	46 079
Casos activos	46 075
Fallecidos	75
Altas en el día	8 364

ENLACES DE INTERÉS

[Las imágenes criogénicas correlativas de múltiples escalas revelan el ensamblaje y la salida del SARS-CoV-2. Nat Commun. 2021.](#)

[Cinética virológica y serológica de las infecciones por avance de la vacuna de la variante delta del SARS-CoV-2: un estudio de cohorte multicéntrico. medRxiv 2021.](#)

[Comprender por qué la superpropagación impulsa la pandemia de COVID-19 pero no la pandemia de H1N1. Lancet Infect Dis 2021.](#)