

La continua controversia de los pasaportes inmunitarios

Al hilo de la presentación de la Estrategia de Continuidad de la COVID-19 y las [declaraciones de la presidenta de la Comunidad de Madrid](#), Isabel Díaz Ayuso, sobre la idea de crear un pasaporte inmunológico para aquellas personas que hayan padecido la enfermedad, recuperamos dos reseñas realizadas por nuestro experto, el Dr. Navarro Alonso, en las que se abordan esta controvertida alternativa que carece del soporte científico necesario para su implementación.

22 de abril de 2020

¿CAMBIARÁN TODO LOS TEST SÉRICOS? EL “PASAPORTE” INMUNITARIO

En la revista *Nature* aparece un interesante artículo acerca del papel de la [serología en estos momentos de epidemia de COVID-19](#) y se plantea si realmente van a cambiar todo el panorama de la enfermedad. De hecho, y aunque los tests serológicos se han promocionado como la vía para superar el confinamiento, los científicos desconocen el verdadero potencial de estas pruebas desarrolladas, eso sí, en muy corto espacio de tiempo.

Hasta la fecha docenas de compañías y de laboratorios de investigación han fabricado tests séricos, y por su parte, los gobiernos de todo el mundo han adquirido millones de kits con la intención de que les proporcionen pistas para tomar decisiones. Incluso algunos han sugerido que podrían ser un tipo de **“pasaporte inmunitario”**. En primera instancia, esos tests podrían informar si los sanitarios u otros trabajadores esenciales todavía están en riesgo de infección, para más adelante discernir si las vacunas candidatas proporcionan inmunidad.

De momento los tests de anticuerpos están utilizándose para estimar la extensión de la inmunidad poblacional, pero surge un problema cuando se habla de su precisión a la hora de confirmar si una persona ha estado expuesta al virus. Con esta idea el Reino Unido adquirió en marzo 3.5 millones de tests para descubrir días más tarde que su rendimiento no era el idóneo. Los kits precisan de verificación en grandes grupos de población, tanto con infección, como sin infección, pero la mayoría solo se han verificado en unas decenas de personas. De hecho, adolecen de una sensibilidad y especificidad que no llega al 99% y para tener alta calidad deberían dar un falso positivo y un falso negativo por cada cien verdaderos positivos y cien verdaderos negativos, respectivamente. A este respecto, el director del *Vitalant Research Institute* de San Francisco ha dicho: “*no tener test es mejor que tener uno malo*” y pueden hacer más daño que bien.

Por otra parte, tener anticuerpos en sangre no implica inmunidad frente a una reinfección. Para gozar de inmunidad protectora se precisan anticuerpos neutralizantes que impidan el paso del virus al interior de la célula y no está claro que todos los que hayan padecido COVID-19 desarrollen ese tipo de anticuerpos, así como tampoco que la mayoría de los tests comerciales disponibles los detecten. De hecho [una publicación preprint no revisada por pares en personas convalecientes ha reportado que alrededor del 30% no tenían anticuerpos séricos neutralizantes o eran casi indetectables aunque algunos tuvieran anticuerpos de otro tipo](#). Por contra, no se han encontrado evidencias que hablen de una reinfección y en ese sentido, también en una [publicación prefullrint, no se ha podido reinfectar a los macacos Rhesus al mes de la infección inicial](#).

Otro problema surgiría si la mayoría de los tests comerciales actualmente disponibles se utilizaran para etiquetar a los inmunes postpadecimiento, o lo que es lo mismo, que valieran para hacerles titulares del “**pasaporte inmunitario**”. En

relación a éste, se podría complicar la situación si se asume que la positividad de los tests de anticuerpos descartan que una persona ya no es infecciosa, cuando se ha comprobado que el [ARN vírico decae lentamente tras la primera detección de anticuerpos](#). En cualquier caso, una vez que se disponga de tests fiables supondrán una importante herramienta para conocer qué grupos de personas ya se han infectado y que por lo tanto, al menos teóricamente, no diseminarán la enfermedad.

Un dato preocupante en relación a los anticuerpos postpadecimiento, procede de una noticia difundida por la agencia de [noticias Reuters](#) y por [STAT Health](#) en la que se recoge que los máximos expertos en emergencias de la Organización Mundial de la Salud, Mike Ryan y Maria Van Kerkhove, expusieron en una reunión informativa del 18 de abril, las dudas de la Institución acerca de que la presencia de anticuerpos en sangre proporcione protección plena frente a la reinfección. También comentaron que con la gran cantidad de datos de los que disponen hasta ahora, da la impresión que es bajo el porcentaje de población que ha experimentado seroconversión, lo que implicaría que no se produciría protección comunitaria a la mayoría de la población.

07 de mayo de 2020

LAS FALSAS EXPECTATIVAS Y LOS ASPECTOS CIENTÍFICOS, LEGALES Y DE EQUIDAD DE LOS CERTIFICADOS INMUNITARIOS

A vueltas con el “*pasaporte inmunitario*” se ha publicado con fecha cuatro de mayo, un esclarecedor “[comment](#)” en la revista *The Lancet*. A juicio de la autora, Alexandra Phelan, de la Universidad de Georgetown, esos pasaportes plantean considerables retos científicos, prácticos, equitativos y legales.

Desde la perspectiva científica, y tal como lo ha explicitado la [Organización Mundial de la Salud](#), hay que ser cauteloso con

la precisión de esos tests en tanto en cuanto hasta ahora se desconoce si la presencia de anticuerpos es sinónimo de inmunidad, y si es así, cuál sería la concentración subrogada de protección. Además, a escala individual y desde un punto de vista práctico, la posibilidad de falsos positivos pudiera conducir a cambios en el comportamiento a pesar de continuar siendo susceptibles a la infección. Por otra parte, podrían imponer una especie de restricción artificial respecto de quien puede y quien no puede participar en actividades sociales, cívicas y económicas. Además, se podría crear un perverso incentivo para aquellos que persigan contraer la infección deliberadamente para poder acceder a un puesto de trabajo. Esta inequidad se uniría a las ya existentes de género, raza, etnia y nacionalidad.

Legalmente, y bajo las normas internacionales de los derechos humanos, los Estados deben evitar la discriminación: un pasaporte inmunitario socavaría el derecho a la salud de los individuos y de la población debido a los perversos incentivos que crearía. En ningún supuesto puede considerarse similar al certificado de vacunación frente a la fiebre amarilla: la vacuna frente a esta enfermedad es un bien social y el pasaporte incentiva la infección. Una vez que se disponga de una vacuna accesible a toda la población mundial, se podría incluir la exigencia de disponer de un certificado de vacunación frente a la COVID-19 en las recomendaciones emitidas bajo el paraguas del Reglamento Sanitario Internacional de la OMS.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La vacuna de mRNA de Moderna entra en Fase III en busca de datos de efectividad

La vacuna de ARN mensajero, mRNA-1273, de la farmacéutica norteamericana *Moderna, Inc.* y los [National Institutes of Health](#) de los Estados Unidos, comienza la fase III de los ensayos clínicos en el que se enrolarán 30.000 participantes de 89 lugares de ese país que han sido seleccionados por presentar transmisión comunitaria mantenida de SARS-CoV-2 o alta probabilidad de que se conviertan en un punto caliente (*hot spot*). Esta vacuna se une, de esta manera, a las otras que ya están en la fase III: dos en China (*Sinovac* y *Sinopharm*) y otra en el Reino Unido (*AstraZeneca*).

El ensayo será doble ciego, aleatorio y controlado con placebo (suero salino) en personas sin antecedentes de padecimiento de COVID-19 y se considerará un éxito si menos de 150 participantes, de los 30.000, desarrollan la enfermedad. El periodo de seguimiento durará dos años. El esquema de vacunación constará de dos dosis de 100 microgramos separadas por 28 días, aunque los investigadores piensan que se constatarán evidencias de inmunidad tras una sola dosis.

La *Biomedical Advanced Research and Development Authority* de los Estados Unidos ha contribuido con 472 millones de dólares para apoyar su desarrollo clínico, que se suman a los 483 millones que la agencia federal aportó en el pasado mes de

abril. El Dr. Anthony Fauci comentó respecto a esta noticia que aunque las máscaras faciales, la distancia social, el aislamiento y la cuarentena de los infectados y de sus contactos puede ayudar a contener la diseminación del SARS-CoV-2, se necesita con urgencia una vacuna segura y efectiva para controlar en última instancia la pandemia. La meta es la de disponer de una vacuna para finales de 2020 y mRNA-1273 es la primera de la operación “*warp speed*” que entra en la fase III.

La vacuna utiliza como agente inmunizante la glucoproteína “spike” estabilizada (S-2P) desarrollada por investigadores del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. Además de estudiar la efectividad frente a la enfermedad sintomática confirmada por el laboratorio, se confirmará la seguridad ya constatada en fases previas. Como objetivos secundarios se han fijado la prevención de la enfermedad grave, la infección con/sin cuadro clínico y los fallecimientos.

A medida que progresan los ensayos clínicos también aumentan las [preocupaciones](#) acerca de que los efectos secundarios que pudieran estar causalmente asociados a la vacunación, lo que supondría un serio obstáculo para alcanzar altas coberturas. Por ello, ya se están elaborando mensajes para el público que subrayen los beneficios y los riesgos que sirvan para contrarrestar anticipadamente la desinformación.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La corta vida media de los anticuerpos tras el padecimiento leve de la COVID-19

Un grupo de investigadores de la *David Geffen School of Medicine at University of California* liderados por el Dr. Francisco Javier Ibarondo han publicado en el apartado de “*cartas al editor*” de la revista *The New England Journal of Medicine* un estudio sobre la vida media de los anticuerpos IgG frente al *receptor binding domain* (RBD) de la “*spike*” del SARS-CoV-2 en convalecientes de una COVID-19 clínicamente leve.

Al hilo de una publicación en [Nature Medicine](#) en la que se ponía de manifiesto el menor título de anticuerpos en los asintomáticos respecto de los encontrados en la fase aguda de los sintomáticos y su más rápida seronegativización, los autores del estudio analizan la serología de 34 personas recuperadas de la enfermedad y referidas a su centro a efectos de investigación. De ellas, en treinta se confirmó COVID-19 por PCR y el resto, cuatro, habían cohabitado con individuos con enfermedad confirmada pero a los que no se les había realizado técnicas diagnósticas. La mayoría habían padecido un cuadro clínico leve y tenían una edad media de 43 años (21 a 68). 31 tuvieron dos determinaciones de niveles de IgG y tres el resto de participantes. La primera medición se llevó a cabo

a los 37 días de media desde el comienzo de síntomas (18 a 65) y la última serología fue a los 86 días (44 a 119).

El nivel inicial medio de IgG fue de 3.48 \log_n ng por mililitro (2.52 a 4.41). En base a un modelo de regresión lineal que incluía el sexo y la edad de los participantes, los días desde el comienzo de síntomas a la primera serología y el nivel de anticuerpos de la primera determinación, el cambio medio estimado fue de $-0.0083 \log_{10}$ ng, lo que equivale a una vida media de aproximadamente 73 días, con un intervalo de confianza de 52 a 120 días.

A la vista de sus hallazgos, reconociendo que aún se desconoce el papel protector de los anticuerpos y que pueden ser un aceptable correlato de inmunidad antivírica, los autores concluyen que dado que siendo exponencial el precoz descenso de anticuerpos tras una exposición vírica aguda, la pérdida de los mismos es más rápida que la que se reportó para el SARS-CoV-1. Genera, por otra parte, cierta preocupación, que los anticuerpos no sean muy duraderos en los que hayan padecido una COVID-19 leve.

Aunque es difícil extrapolar más allá del periodo de observación del estudio -aproximadamente 90 días-, por ser bastante plausible que se desacelere el descenso, sus resultados apelan a la precaución en lo que se refiere a los "pasaportes inmunitarios", a la inmunidad comunitaria y quizás en lo referido a la duración de la protección postvacunal, más aún si se considera la corta duración de la inmunidad frente a los coronavirus estacionales. Por ello, hacen falta estudios adicionales para definir un umbral cuantitativo de protección y la tasa de descenso de los anticuerpos antivíricos más allá de los noventa días.

En relación a estos datos, un reciente estudio colaborativo entre investigadores de las Universidades de Wuhan, Chicago y Essen, aún en fase [preprint](#), ha seguido la cinética de anticuerpos neutralizantes hasta seis meses después del inicio

de síntomas en pacientes que experimentaron una COVID-19 sintomática. Comprobaron cómo la gran mayoría permanecían positivos a la IgG frente a la *spike* y con suficiente actividad neutralizante a lo largo del periodo de seguimiento. Ese hallazgo apoya la noción respecto a que los pacientes que padecen una infección natural disponen de la capacidad de combatir las reinfecciones y de que las vacunas son capaces de generar una protección suficiente. Llamamos la atención sobre aquellos trabajos en los que el seguimiento serológico fue de corta duración y que por ello extrapolaron las tendencias a largo plazo basándose exclusivamente en la fase de contracción de los títulos de anticuerpos tras el periodo agudo de la enfermedad (fase explosiva) sin considerar la fase de memoria-consolidación. Ello puede dar lugar a extraer conclusiones muy pesimistas sobre la duración de la inmunidad humoral.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La inmunidad celular en la

COVID-19: Especificidad, función, duración y papel en la protección

Abordamos el análisis de un reciente estudio que profundiza acerca de los conocimientos actuales sobre la inmunidad celular en las infecciones causadas por el SARS-CoV-2 y que ha sido publicado en la revista [*Science Immunology*](#) por inmunólogos del *Imperial College* de Londres. Como más interesantes se pueden destacar:

– Hay evidencias robustas de que una parte de la población posee un repertorio de células T reactivas al SARS-CoV-2 debido a exposiciones previas a otros coronavirus. El aspecto clave es hasta qué punto esa reactividad puede impactar en la protección frente a la COVID-19. Este hecho podría ser el soporte científico que podría explicar la menor susceptibilidad de los escolares a los que se les presume boosters regulares por los coronavirus estacionales causantes del catarro común.

– La mayoría de los pacientes afectados por COVID-19 generan respuestas de anticuerpos y de células T. La magnitud de ambas suele correlacionarse y, en general, son más potentes cuanto más grave es el cuadro clínico. No obstante, en ocasiones esas respuestas están desacompañadas, bien porque la infección ha sido leve y ha inducido inmunidad celular sin anticuerpos detectables, o bien porque la respuesta humoral ha sido transitoria y ha ido decayendo mientras que se mantiene robusta la memoria de células T.

– Algunas personas que nunca se han expuesto al SARS-CoV-2 pueden tener anticuerpos con reactividad cruzada a la nucleocápside y aquéllos con memoria inmune al SARS-CoV-1 generan buenas respuestas cruzadas frente al SARS-CoV-2.

- Algunas de las preguntas a plantearse son: ¿son las células T protectoras? y, si es el caso, ¿cuáles son los antígenos clave y las citoquinas efectoras?; ¿las respuestas T son beneficiosas o pueden contribuir a fenómenos inmunopatológicos?; ¿son temporales las respuestas humorales pero más duraderas las respuestas celulares?
- Hay acuerdo general en que las células T reactivas al SARS-CoV-2 desencadenan respuestas mayoritarias del tipo Th1 con perfil de IFN- γ , IL-2 y TNF- α .
- Tal como se deduce de varias experiencias y si la inmunidad mediada por células T es el marcador más fiable de la inmunidad adaptativa a la COVID-19, sería deseable disponer de un test comercial de medición de células T del tipo del QuantiFERON®-TB para el diagnóstico de la tuberculosis.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

A vueltas con la vacuna BCG y

su papel en la prevención de la COVID-19 grave

En la revista [*Proceedings of the National Academy of Sciences*](#) de los Estados Unidos, Luís Escobar de la *State University* de Virginia y Álvaro Molina de los *National Institutes of Health*, abordan un tema recurrente y tratado previamente en esta [Sección](#): la relación entre la vacunación con BCG y la prevalencia y gravedad de las infecciones por SARS-CoV-2.

Las conclusiones de los distintos autores son difíciles de validar debido a las grandes diferencias entre países desde la perspectiva socioeconómica, de la estructura demográfica, del momento de la llegada de la pandemia, del número de tests realizados y sus criterios, así como de las estrategias nacionales de control de la misma. Todos ellos parten de la base del amplio y duradero efecto protector de algunas vacunas, como la BCG, frente a infecciones respiratorias causadas por virus, puesto de manifiesto en estudios observacionales llevados a cabo en países del Africa Occidental e incluso, en [España](#). La base científica de esos efectos sería la de estar mediados por la inmunidad entrenada (*trained immunity*), definida por la potenciación de las respuestas inmunes innatas a infecciones subsecuentes mediante la programación epigenética y metabólica de las células inmunes, lo que permite desarrollar una potente respuesta frente a patógenos y activar las respuestas adaptativas de manera más eficiente.

En esta ocasión, los autores investigan la hipótesis acerca de que los países sin un programa nacional de vacunación con BCG tienen una mayor mortalidad por COVID-19 respecto de aquéllos que sí lo tienen. Para probarla, revisan la evidencia de las potenciales bases biológicas que asociarían la vacunación con la gravedad de COVID-19 y refinan el análisis epidemiológico para mitigar los potenciales factores de confusión (estadio y

amplitud de la pandemia, ruralidad, densidad de la población, acceso a los servicios sanitarios, ingresos económicos, nivel cultural y estructura de edad).

Encontraron una potente correlación entre el índice BCG - estimación del grado de vacunación universal de un país- y la mortalidad por COVID-19 en países europeos socialmente similares pero con distintas políticas de vacunación con BCG durante el primer mes de la pandemia ($r^2=0.88$; $P=8\times 10^7$), lo que indica que por cada 10% de incremento en el índice BCG, hay una reducción en la mortalidad del 10.4%. Los resultados no pudieron confirmar la hipótesis nula de ausencia de asociación entre vacunación BCG y mortalidad por COVID-19, lo que podría explicarse por la hipótesis alternativa de una protección cruzada mediada por BCG, o lo que es lo mismo, que la BCG podría tener un papel protector. Sin embargo, exponen los autores, su análisis está restringido a señales groseras con datos que tienen importantes sesgos y que, además, las señales estadísticas encontradas a escala nacional puede que no expliquen la mortalidad a escala local. Los datos epidemiológicos, en ausencia de evidencia directa procedente de ensayos clínicos, no son suficientes como para recomendar el uso de la BCG para prevenir o controlar la COVID-19 u otra enfermedad infecciosa.

Como conclusión, apuntan a que los hallazgos encontrados deben interpretarse con cautela y que son necesarios, ensayos clínicos *ad hoc* que puedan corroborar los hallazgos de este estudio y que clarifiquen, en su caso, los mecanismos inherentes a la protección.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La inmunidad previa al adenovirus y la edad ensombrecen las respuestas inmunes a la vacuna de CanSino Biologics

En la edición on-line de la revista The Lancet se han publicado los resultados de la fase II de ensayos clínicos de la vacuna de CanSino Biologics que utiliza como plataforma de vehiculización de la proteína S a un adenovirus 5 (Ad5) no replicante. Esta fase II comenzó antes de disponer de los resultados de la fase I de esta misma vacuna y que ya se expusieron en esta Sección previamente, donde se puso de manifiesto que las altas dosis inmunizantes (1.5×10^{11}) se asociaban con un alto riesgo de efectos adversos graves. Es por ese motivo por el que se ha realizado esta fase II con dosis de 5×10^{10} y de 1×10^{11} de partículas víricas, con el objetivo de evaluar la seguridad e inmunogenicidad en una amplia muestra de voluntarios de 18 a 83 años (media de 39.7 años), así como para determinar la dosis apropiada para los futuros estudios de eficacia en esquema de una dosis intramuscular.

Diseñan un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (excipientes de la misma vacuna sin agentes inmunizantes) en un único centro en la República Popular de China. La seguridad se monitorizó hasta 28 días después de la vacunación. La inmunidad se midió a los 14 y 28 días en los siguientes parámetros: anticuerpos frente al receptor binding domain (RBD) por técnica ELISA, anticuerpos neutralizantes frente a virus SARS-CoV-2 vivo, anticuerpos neutralizantes frente a un pseudovirus (virus de la estomatitis vesicular que expresa la spike) e inmunidad celular T mediante la expresión de interferón- γ por ELISpot. Midieron, también, los anticuerpos neutralizantes frente al vector (adenovirus 5). El seguimiento de la seguridad e inmunogenicidad se planificó hasta los seis meses.

Se asignaron a grupo vacunal o placebo a 508 voluntarios, de los que 253 recibieron dosis de 1×10^{11} , 129 dosis de 5×10^{10} y 126 placebo. Del total de participantes, el 52% tenían alta inmunidad preexistente frente Ad5 y en el 48% era baja.

A partir del día 14 se detectaron anticuerpos frente a RBD con GMT's de 94.5 y 85.1 para las dosis 1×10^{11} y 5×10^{10} , respectivamente, que aumentaron de manera importante para el día 28 (5 y 3.8 veces más para las dosis altas y bajas, respectivamente). El 96% y el 97% de los que recibieron baja o alta dosis mostraron seroconversión -incremento del título en cuatro veces desde niveles basales- para el día 28. Para este mismo día, ambas dosificaciones vacunales promovieron respuestas significativas de anticuerpos neutralizantes frente a virus SARS-CoV-2 vivo, con seroconversiones del 59% y del 47% para las dosis de 1×10^{11} y 5×10^{10} , respectivamente, y del 85% y 83% de seroconversión para el pseudovirus.

Los participantes con títulos bajos frente a Ad5 prevacunación generaron anticuerpos anti-RBD y neutralizantes, dos veces mayores que aquéllos con títulos altos. Los mayores de 55 años también mostraron menores títulos, a ambas dosis, y particularmente de anticuerpos neutralizantes frente a virus

vivos. Los títulos anti-RBD y neutralizantes a pseudovirus se correlacionaron significativamente con los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivo, con coeficientes de correlación entre 0.72 y 0.75.

La vacuna Ad5-vectored COVID-19 indujo respuestas celulares significativas frente a la spike en el 90% y en 88% según recibieran dosis altas o bajas de vacuna, respectivamente. El 88% de los que disponían de títulos altos anti-Ad5 previos a la vacunación mostraron, independientemente de la dosis de vacuna recibida, respuestas positivas de células T IFN- γ y ELISpot. En el día 28 postvacunación, el 95% y el 91% de los de alta o baja dosis, respectivamente, tuvieron bien respuestas T o seroconversión de anticuerpos neutralizantes a virus vivos.

El 72% y el 74% de los que recibieron alta o baja dosis tuvieron al menos un efecto adverso solicitado. Los más frecuentes fueron fatiga (42%-34%), fiebre de cualquier intensidad (32%-16%) y cefalea (28%-29%). El 9% de los de alta dosis tuvieron efectos adversos de grado 3, siendo los más frecuentes la fiebre (8%). La alta preinmunidad a Ad5 y la mayor edad se asociaron significativamente con menores cuadro de fiebre postvacunal.

En la conclusión- discusión, los autores plantean interesantes consideraciones:

- La inmunidad preexistente al vector Ad5 y la mayor edad influyó negativamente en las respuestas inmunes, particularmente en las humorales. De ello se deduce que en los que tienen altos títulos y son mayores de 55 años se podría plantear un esquema de dos dosis.

- Al ser la inmunidad previa la gran limitante del estudio, se podría estudiar un régimen de dos dosis de vacuna separadas por tres o seis meses para mejorar la respuesta inmune, tal y como se hace con la vacuna frente al virus Ébola, donde en aquéllos con altos niveles de anti-Ad5 los títulos de

anticuerpos caen de manera importante a los seis meses

– Con la fiebre ocurrió lo contrario. Se asoció a menor edad y a menores títulos anti-Ad5.

– El porcentaje de población mundial con altos títulos de anticuerpos frente a Ad5: se estima un 80% en La India, 78% en Kenia, 67% en Tailandia, 64% en Uganda, 60% en Sudáfrica y menos del 30% en los Estados Unidos.

– Los hallazgos apoyan el paso a fase III de la vacuna a dosis de 5×10^{10} , que puede hacer de ella una potencial candidata para una vacunación de emergencia.

– Como limitaciones, los autores señalan que no se calculó por adelantado el tamaño de la muestra, que todos los participantes eran chinos, que el ensayo no incluyó a niños ni a aquéllos con antecedentes de padecimiento de COVID-19 y que el seguimiento solo duró 28 días.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

Robustas respuestas humorales y celulares en la Fase I-II de la vacuna del Oxford Vaccine Group

En la edición on-line de la revista [*The Lancet*](#) se han publicado los resultados de la fase I-II de una vacuna frente al SARS-CoV-2, ChAdOx1 nCoV-19, en la que la glucoproteína S se vehiculiza en un adenovirus no replicante de chimpancé. El ensayo fue aleatorio, ciego y controlado con placebo (MenACYW-TT) en voluntarios de 18 a 55 años y llevado a cabo en cinco lugares del Reino Unido.

En ensayos previos en primates no humanos esta vacuna ya había mostrado protección frente a la enfermedad respiratoria de vías bajas tras un [*challenge*](#) con virus salvaje. Aunque el ensayo estaba programado para la evaluación de una dosis, diez participantes recibieron 28 días más tarde una segunda dosis (*prime-boost* homólogo). Las 543 personas del grupo vacunal se distribuyeron en 4 grupos en función del tiempo de seguimiento y de la analítica de la inmunogenicidad. 534 formaron parte del grupo placebo.

La respuesta celular se midió mediante ELISpot y la humoral mediante: IgG ELISA frente a la glucoproteína S trimérica, mediante inmunoensayo (MIA) frente a esa glucoproteína y frente al *receptor binding domain*, con tres test de anticuerpos neutralizantes con virus SARS-CoV-2 vivo (PRNT, MNA y neutralización del virus Marburg VN) y con uno de pseudoneutralización (pseudoNA). La fase II se realizó entre el 23 de abril y el 21 de mayo.

La edad media fue de 35 años y el 90.9% eran blancos. Dado que se seleccionó una alta dosis inmunizante (5×10^{10} partículas

víricas) para poder inducir una rápida y potente respuesta inmune en un contexto pandémico, 56 participantes del grupo vacunal recibieron paracetamol profiláctico (1 gramo cada seis horas en las primeras 24 horas). En los que no recibieron profilaxis refirieron dolor local el 67%, fatiga el 70%, cefalea el 68%, algias musculares el 60% y el 18% y el 2%, fiebre de al menos 38°C o 39°C, respectivamente. La severidad e intensidad tanto de las reacciones locales como sistémicas fueron mayores en el primer día tras la vacunación.

Se detectaron en todos los analizados respuestas inmunes celulares (interferón- γ ELISpot) que alcanzaron su pico en el día 14, descendiendo hacia el día 56 postvacunación. Las respuestas humorales IgG ELISA frente a la glucoproteína S alcanzaron su cenit para el día 28 y experimentaron una respuesta booster tras la segunda dosis. Se constataron respuestas de anticuerpos neutralizantes MNA en el 91% tras una dosis y en el 100% cuando se midieron por PRNT. Tras la segunda dosis, todos los participantes, a los días 42 y 56, según el tipo de ensayo, MNA o Marburg VN, tuvieron actividad neutralizante.

Los autores plantean una serie de puntos en la discusión-conclusiones:

- Un esquema de una dosis es seguro a pesar de presentar una mayor reactogenicidad que la vacuna MenACYW-TT.
- El paracetamol profiláctico mejora la tolerancia sin reducir la inmunogenicidad.
- Una dosis genera un aumento de anticuerpos frente a S y anticuerpos neutralizantes en todos los participantes tras dos dosis.
- Existe una correlación entre los ensayos de neutralización y la cuantificación de los títulos ELISA, lo que podría implicar que un ELISA estandarizado pudiera ser suficiente para

predecir protección, en el caso que los primeros sean subrogados en humanos.

– Ausencia de interferencia entre la inmunidad previa anti-vector y la respuesta inmune. Los anticuerpos frente al vector generados en una primera dosis no parecen influir en la respuesta al booster homólogo.

– Como limitaciones exponen el corto periodo de seguimiento, el bajo número de participantes en el grupo *prime-boost*, la baja edad, el buen estado de salud y el predominio de la raza blanca.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

¿Por qué tienen que hacerse ensayos clínicos en África? La pandemia golpea con fuerza

al continente africano

Emotiva reflexión publicada en [*The Journal of Infectious Diseases*](#) acerca de los debates en los que se plantea la realización en África de ensayos clínicos de las vacunas frente al SARS-CoV-2.

Todo surgió cuando en un programa de la televisión gala un clínico francés sugirió que se podía ensayar en ese continente la vacuna BCG como prevención de la COVID-19, con un simple argumento: sus habitantes carecen de mascarillas, de tratamientos y de cuidados intensivos. Aunque no se referían a una vacuna específica frente al SARS-CoV-2, esa afirmación desencadenó un escándalo mundial y el propio director general de la OMS declaró: “África no puede y no será tierra para ningún ensayo de vacunas frente a la COVID-19; tiene que finalizar la mentalidad colonial y aseguro que eso no ocurrirá en el Continente”. Esa publicidad negativa alimentó las sospechas sobre la investigación biomédica y se instauró un sentimiento generalizado de rechazo a la posibilidad de realizar allí ensayos clínicos de las potenciales vacunas.

El autor del presente artículo, investigador *del Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa*, a la vista de lo expuesto, propone una serie argumental a favor de realizar ensayos clínicos en voluntarios africanos.

Imperativos de Salud Pública

Aunque tiene un número relativamente bajo de casos -el artículo se publicó el 3 de junio- cabe la posibilidad de que estos datos no reflejen la realidad debido a la escasa vigilancia epidemiológica existente. Al revisar las estadísticas de los países más poblados, Sudáfrica, Egipto, Kenia y Nigeria, se comprueba ciertamente que esa vigilancia es muy pobre. Pero África es particularmente susceptible a la infección pandémica, ya que el 56% de su población urbana se

concentra en ámbitos insalubres y de alto hacinamiento, en la que solo el 34% de los hogares tienen acceso a instalaciones para un simple lavado de manos. Adicionalmente, tiene una carga desproporcionada de SIDA, tuberculosis y malaria, con bajas ratios de camas hospitalarias y de profesionales sanitarios, con una alta dependencia de productos médicos y farmacéuticos procedentes del exterior. Se calcula que entre 300.000 y 3.3 millones de sus habitantes pueden perder la vida como resultado directo de la COVID-19, en función de las medidas de contención que se adopten. Estos datos epidemiológicos y sanitarios, unidos a las brechas en las coberturas de vacunación frente a sarampión y poliomielitis, entre otras enfermedades inmunoprevenibles, son más que convincentes para ensayar en África la vacuna frente a la COVID-19.

Bases científicas

Hasta ahora los ensayos tienen lugar en América, Europa, Asia y Australia, pero si no se ensaya en países africanos, sus habitantes, llegado el caso, recibirían una vacuna confiando en que la eficacia mostrada en esos ensayos se obtenga también en la población africana. De todos es conocido que tras la exposición a un virus, la genómica del huésped juega un papel clave en la susceptibilidad, en la progresión de la enfermedad y en el desenlace clínico. A este respecto, la respuesta inmune entre africanos y europeos puede ser distinta, especialmente en el caso de los genes involucrados en las respuestas inflamatorias y antivíricas. Ello tiene su importancia por las interacciones que para la patogénesis vírica existen entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Del mismo modo, la etnicidad y los ancestros geográficos influyen en la respuesta inmune, como se ha comprobado para la vacuna frente al rotavirus. Teniendo presente estos factores, no puede asumirse que una vacuna con eficacia demostrada en poblaciones asiáticas o caucásicas tenga una similar en población africana o en todos los escenarios del continente.

Por ello, es crucial que los africanos formen parte, desde el principio, de los ensayos clínicos. Además, África tiene una amplia historia en albergar y realizar ensayos clínicos.

Imperativo ético

En el caso de que la vacuna fuera ineficaz en la población africana, su exclusión de los ensayos clínicos podría hacerles perder un tiempo precioso. Los ensayos en el continente tienen:

- Valor social. La investigación sería una respuesta a las urgentes necesidades y prioridades en salud de la población.
- Equidad. La inclusión de colectivos desfavorecidos o marginales en los ensayos puede contribuir en el avance de la investigación global en esa faceta.
- Solidaridad. O pensar cómo podemos permanecer unidos para defender los intereses de los grupos vulnerables, y
- Bien común. Que nos requiere a compartir cargas y beneficios y a sacrificarnos los unos por los otros.

En definitiva, deben hacerse ensayos clínicos acordes con las directrices éticas locales e internacionales que incluyan a investigadores de la zona y sustentados por personas representativas de la comunidad.

El incremento en Sudáfrica de un 24% de los [casos](#) de COVID-19 en una semana hace temer una espantosa tormenta en el continente africano. Su ministro de salud ha apelado a los 58 millones de habitantes del país para que cambien sus conductas en un intento de desacelerar la diseminación del virus; hasta el [16 de julio](#) se habían confirmado 311.049 casos con 4.453 fallecimientos. El responsable de los *Africa Centres for Disease Control and Prevention* expresó su preocupación por el impulso que está ganando la epidemia: hasta el 9 de julio se confirmaron en el continente 512.039 casos y 11.915 muertes,

acaparando Sudáfrica, Egipto, Nigeria, Ghana y Argelia el 71% de las infecciones. En este sentido, subyacen las sospechas de que la falta de tests diagnósticos y las reticencias de algunos países para compartir información están enmascarando el verdadero alcance de la diseminación continental del virus.

En esta línea, el *African Development Bank* ha estimado que cerca de 50 millones de africanos pueden caer en una extrema pobreza como una consecuencia económica de la pandemia y estima que se perderán entre 24 y 30 millones de empleos este año, con especial incidencia en Nigeria como país más poblado de África.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

Las salvaguardas necesarias de una vacuna frente al SARS-CoV-2

Interesante "[Viewpoint](#)" publicado en JAMA en el que la Dra. Nicole Lurie de la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovation* aborda el asunto de las salvaguardas que se precisan en el desarrollo de las vacunas frente al COVID-19.

Con más de 200 vacunas candidatas que se desarrollan a una velocidad sin precedentes, miles de millones de dólares

comprometidos y firmas farmacéuticas trabajando con la incertidumbre de si su vacuna va a tener éxito, está tomando forma un preocupante movimiento de escépticos que dudan de las futuras vacunas frente al SARS-CoV-2. A este respecto, una encuesta realizada en el mes de mayo en los Estados Unidos puso de manifiesto que de 1056 entrevistados, solo el 49% tenían previsto recibir la vacuna, el 31% tenían dudas y el 20% no estaba dispuesto a hacerlo, especialmente por motivos de seguridad.

La mejor respuesta para contrarrestar esas preocupaciones pasaría por implementar un abordaje transparente y riguroso sobre el desarrollo y la regulación por parte del regulatorio de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA), de las vacunas candidatas. Para ello es imprescindible que se respete la independencia de la autoridad regulatoria, se mantengan los estándares preestablecidos y que los políticos estén al margen para evitar episodios como el acontecido con la hidroxicloloroquina. Para ayudar a asegurar la mejor decisión e incrementar la confianza del público, los reguladores deben ser transparentes en cuatro puntos que salvaguarden el desarrollo de las vacunas frente al SARS-CoV-2.

Potente evidencia de efectividad

La mejor manera de comprobar si una vacuna es efectiva es mediante ensayos clínicos que recluten a miles de voluntarios que se realicen en comunidades donde prosiga circulando el virus. Si se cumplen ambas situaciones, se pueden obtener datos sólidos en cuestión de meses. Un punto crítico pasa por estudiar su efectividad en poblaciones racialmente diferentes, en personas mayores y en aquéllas con patologías crónicas de base.

Ahora es el momento para que la FDA comience a explicar a la población las características de esos estudios. Entretanto no haya un subrogado sérico de protección que aceleraría la licencia por el regulatorio, hay que recurrir a los *end-points*

clínicos tradicionales.

Evidencia sólida de seguridad, incluyendo poblaciones “clave”

En una situación pandémica con un alto número de personas en riesgo, las vacunas, al contrario que los fármacos terapéuticos, se van a administrar a un gran número de personas sanas. Implica, por tanto, que tienen que ser extremadamente seguras. Por ello, la FDA debe explicar cómo analiza los datos de seguridad generados en los ensayos clínicos antes de permitir un uso masivo de las vacunas candidatas.

Una vez que se haya establecido su seguridad, los estudios se ampliarán a embarazadas y a niños, por el riesgo que presentan éstos de desarrollar el síndrome inflamatorio multisistémico. Asimismo, se investigará la posibilidad de que la vacuna genere un cuadro inmunopatológico en el caso de desarrollar una infección “*breakthrough*”.

Consentimiento informado en el caso de uso de vacunas antes de su licencia

Durante una situación pandémica, la FDA tiene varias opciones para que esté disponible una vacuna para cientos o miles de personas antes de su aprobación oficial. Dispone para ello de dos fórmulas: la del “uso compasivo” que permite acceso a la vacuna con un consentimiento informado y con reportes de efectos adversos, y la de la “autorización de uso como emergencia” (AUE) siempre que no haya alternativas aprobadas. Esta última se basa en una evaluación específica de riesgo/beneficio y en evidencias que apoyen que un producto “puede ser efectivo” y que sus beneficios potenciales y conocidos probablemente compensen los riesgos potenciales y conocidos. Por las suspicacias -en caso de ser inefectiva, poco segura o se perciba como algo en experimentación- que esta autorización podría generar en la población, lo mejor es que la FDA requiera un consentimiento informado mediante un

procedimiento en el que se explicitaría el porqué de que la vacuna solo se encuentre disponible bajo el status de AUE.

Independientemente de los caminos que se sigan, y además del consentimiento informado, sería preferible focalizar el uso inicial de una vacuna no aprobada en aquellos con alto riesgo de infección o con los propensos a desarrollar una enfermedad grave.

Sistemas integrales de monitorización de la seguridad

Debido a que algunos efectos adversos graves postvacunales son excepcionalmente infrecuentes, es crítico asegurar que se detectan, se declaran y se abordan con rapidez. Para ello es imprescindible una vigilancia casi en tiempo real durante el despliegue de la campaña de vacunación y la comunicación anticipada a la población sobre la posibilidad de que aparezcan y de cómo responderá la FDA.

Los autores concluyen: **“a medida que los Estados Unidos y otros países aceleran para conseguir una vacuna frente a la COVID-19, estas salvaguardas deben estar vigentes para alcanzar la meta de disponer de una vacuna segura y efectiva que finalice con la pandemia tan rápida y seguramente como sea posible, a la par que se gane y se conserve la confianza y la tranquilidad de la población”.**

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

Resultados de la Fase I de la vacuna mARN de Moderna INC.

En la revista [*The New England Journal of Medicine*](#) y liderado por la Dra. *Lisa Jackson*, se han publicado los resultados de fase I de búsqueda de dosis, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna de ARN mensajero (mRNA-1273) que codifica la glicoproteína S-2P, estabilizada en su conformación de prefusión, de la superficie del virus SARS-CoV-2 vehiculizada en nanopartículas lipídicas.

La vacuna se administró en régimen de dos dosis, 0 y 29 días, con dosis que comenzaron en 25 microgramos y siguieron con 100 y 250 microgramos, dado que no llegaron a aplicarse las “*halting rules*”. Los resultados que presentan son los correspondientes al día 57 desde la recepción de la primera dosis. Se midieron por ELISA anticuerpos de unión (*binding*) frente a S-2P y frente al *receptor binding domain* (RBD) de la subunidad S1 de la glicoproteína de superficie. La actividad neutralizante plasmática se midió mediante técnica de lentivirus PsVNA y mediante PRNT utilizando virus SARS-CoV-2 vivos. Se compararon las respuestas inmunes con las inducidas por el virus salvaje en suero de personas convalecientes. Los autores midieron también las respuestas celulares en los que recibieron las dosis de 25 y de 100 microgramos.

Participaron en esta fase I un total de 45 voluntarios con una edad media de 33 años, siendo blancos el 89%. Los efectos adversos sistémicos fueron más comunes tras la segunda dosis, apareciendo en el 54%, 100% y 100% de los que recibieron las dosis de 25, 100 y 250 microgramos, respectivamente. El 21% reportaron uno o más efectos graves. Se constató fiebre tras la segunda dosis en el 40% y 57% de los de las dosis de 100 y

250 microgramos, respectivamente. En más de la mitad de los participantes y entre ambas dosis, más del 50% tuvieron fatiga, escalofríos, cefalea, mialgia o dolor local.

En todos los voluntarios se generaron anticuerpos de unión (*binding*) y frente a RBD para el día 15 tras la primera dosis. Los GMT ELISA frente a S-2P excedieron a los títulos observados en el suero de convalecientes. En cuanto a los anticuerpos neutralizantes, se detectaron respuestas en PsVNA en menos de la mitad de los participantes tras la primera dosis, aunque, tras la segunda, tuvieron respuesta todos los voluntarios. Estas respuestas fueron similares a los valores de la mitad superior de los de la distribución en los sueros de los convalecientes. Por otra parte, en el día 43 todos los individuos tenían capacidad neutralizante capaz de reducir la infectividad del virus salvaje en un 80% o más ($PRNT_{80}$). La magnitud de estas respuestas, también, fue igual o superior, a las del suero de personas convalecientes.

Las dosis de 25 y 100 microgramos desencadenaron respuestas celulares $CD4^+$ con expresión de citoquinas del tipo Th1 y con mínima expresión de citoquinas Th2.

En la interesante discusión posterior se valoran los datos de seguridad, que son similares a los encontrados para dos vacunas mRNA para virus gripales aviáres (A/H10N8 y A/H7N9) y a la otra vacuna de mRNA de Pfizer-BioNTech que ha publicado resultados [preprint](#). Los datos de actividad neutralizante, por otra parte, avalan el esquema de vacunación de dos dosis. A este respecto, está previsto el seguimiento periódico durante un año para caracterizar las respuestas inmunes humorales y celulares.

Finalizan el artículo con que los hallazgos apoyan proseguir los ensayos con la vacuna mRNA-1273. De las tres dosis analizadas, la de 100 microgramos indujo respuestas neutralizantes robustas con una polarización Th1, lo que unido

a un perfil de seguridad más favorable, hace que se decanten por las dosis de 50 y 100 microgramos para utilizarlas en la fase II, ya en marcha, que cuenta con 600 adultos sanos. Anticipan que evaluarán la dosis de 100 microgramos para la fase III, que comenzará este verano.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente