

Siete meses más tarde, ¿qué es lo que NO sabemos?

21/08/2020

En [STAT Health](#) un grupo de autores ha publicado una actualización de conocimientos relativos a la COVID-19 con el sugerente título de “siete meses más tarde, ¿qué es lo que sabemos?”. Se divide en dos entregas: lo que se conoce y lo que se desconoce. En esta reseña se aborda la segunda de las cuestiones planteadas.

¿QUÉ ES LO QUE NO SABEMOS?

Parece que después de una infección por SARS-CoV-2 se está protegido frente a otra, ¿pero para cuánto tiempo?

Lo que se piensa es que en el caso de la COVID-19, al igual que para otras infecciones, habrá cierta inmunidad frente a la reinfección al menos para un cierto tiempo. No obstante, los investigadores desconocen exactamente cuánto tiempo puede transcurrir hasta que se pueda contraer otra vez la infección. Hasta la fecha, y pesar de algunos anecdóticos reportes, los científicos no han confirmado ningún caso de reinfección. Todo apoya la noción de que la COVID-19 actúa como otras infecciones víricas, incluidas las causadas por otros coronavirus; la mayoría de los infectados desarrollan una respuesta inmune humoral y celular que aclaran el virus y que persisten cierto tiempo. Los informes acerca de la disminución de anticuerpos postpadecimiento ha generado cierta preocupación en el sentido de que pudiera ser que la protección no fuera muy duradera, lo que, además, tendría grandes implicaciones en las políticas de vacunación. Aun así, los inmunólogos han dejado claro que los títulos de anticuerpos frente a otros virus también descienden con el tiempo, pero vuelven a repuntar al volver a contactar con el mismo patógeno pudiendo, de ese modo, detener la infección. Lo

que no conocen en el caso de la COVID-19 es el nivel de anticuerpos que se precisa para bloquear el virus e impedir que llegue a las células, así como el papel que pueden representar en este complejo proceso las células T en nuestra defensa.

¿Qué pasa cuando una persona comienza con infecciones repetidas?

Dado que la mayoría de las infecciones víricas no son como las del sarampión, hay una razonable probabilidad de que alguien pueda tener más de una infección por SARS-CoV-2. La experiencia con los coronavirus humanos causantes de los catarros comunes apoya esa idea. Un [estudio](#) holandés *preprint* siguió regularmente durante décadas las concentraciones séricas de anticuerpos frente a cuatro coronavirus humanos y encontraron que los pacientes podían reinfectarse por el mismo tipo en el plazo de un año. Algunos científicos han teorizado que en las infecciones subsecuentes, el sistema inmune puede generar rápidas respuestas lo que llevaría a padecer infecciones menos graves. Si esto también es válido para la COVID-19, el virus podría transicionar con el tiempo a una amenaza menos dramática que la actual.

¿Cuántos virus necesitas para infectarte?

Al enfrentarte a un patógeno, la posibilidad de infectarte no es una cuestión de ser inmune o susceptible, dependerá de a cuantos virus o bacterias te enfrentas. La cantidad que alteraría el equilibrio es lo que se conoce como la dosis mínima infectante; algunos patógenos como *E. coli* tienen una baja dosis. La pregunta candente es ¿qué cantidad de SARS-CoV-2 es necesaria para infectar a una gran parte de la población? Se desconoce, pero parece probable que no va a ser una pequeña cantidad como ocurre con el sarampión.

¿Cuánta gente se ha infectado?

A 17 de agosto se han confirmado a escala mundial 21 millones de casos, de los que 5.3 millones se han producido en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA). Sin embargo, existe mucha más gente que ha contraído el virus de lo que estas cifras señalan. Este desfase se debe fundamentalmente a los problemas con los tests, a su disponibilidad y al hecho de que algunas personas tienen síntomas muy leves o carecen de ellos, por lo que desconocen que se han infectado. Los investigadores no saben cuán de grande es esa brecha.

Las encuestas seroepidemiológicas basadas en la detección de anticuerpos en una comunidad comienzan a arrojar algo de luz. Un reciente estudio en ciudades y estados de EUA ha estimado que en la mayoría de los lugares el número verdadero de infecciones fue diez veces mayor que el de casos confirmados. Aun así, solo el 20% de las personas, incluso en aquellas regiones más duramente golpeadas, tienen potencial inmunidad frente a la COVID-19, lo que implica que la inmunidad comunitaria aún queda muy lejos.

No está claro por qué algunos enferman gravemente y otros no

La amplia variedad de cuadros clínicos de los que padecen COVID-19 ha causado desconcierto a los investigadores. Hay aspectos claros en cuanto a los que enferman más gravemente: ancianos y personas con trastornos subyacentes que van desde el cáncer a la obesidad pasando por la drepanocitosis. También los investigadores han postulado que otros factores podrían explicar por qué un individuo sano de treinta años elimina el virus en un par de días y otros acaban gravemente enfermos. ¿Quizás diferencias genéticas?, ¿diferencias en tipo sanguíneos? Estudios recientes apuntan a otros factores potenciales como las respuestas de células T al SARS-CoV-2, generadas tras infección por los coronavirus estacionales responsables de los resfriados comunes. Estas células con reactividad cruzada podrían ayudar al sistema inmune a evitar los síntomas graves, pero, en realidad, se desconoce si es que realmente juegan algún papel.

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

Siete meses más tarde, ¿qué es lo que sabemos?

21/08/2020

En [STAT Health](#) un grupo de científicos ha publicado un documento en el que se actualizan los conocimientos relativos a la COVID-19 con el sugerente título de “siete meses más tarde, ¿qué es lo que sabemos?”. Se divide en dos entregas: lo que se conoce y lo que se desconoce. En esta primera reseña se aborda la primera cuestión que planteada.

LO QUE SE CONOCE

COVID-19 y los niños: un asunto complejo

Al inicio de la pandemia parecía que los niños no desarrollaban síntomas tan graves como los que mandaban a los adultos a los hospitales. Parecía, además, que no enfermaban con la misma frecuencia. Pero todo en la COVID-19 resulta complejo y los niños no son la excepción. Mientras que son

pocas las muertes en niños y en adolescentes, no son invulnerables y, probablemente, contribuyen a la transmisión del SARS-CoV-2 aunque se desconoce en qué medida.

Hemos aprendido que los niños y los jóvenes no deben agruparse cuando se habla de COVID-19. Los adolescentes parece que excretan virus en las mismas tasas que los adultos, mientras que los menores de cinco años tienen altos niveles de virus en el tracto respiratorio, pero no está claro en que cuantía lo diseminan o por qué no desarrollan síntomas tan frecuentemente como el adulto. Un informe reciente de los [Centers for Disease Control and Prevention](#) de los Estados Unidos aborda la rapidez con la que se extendió el virus entre los niños que asistieron a un campamento nocturno y añade evidencias a que los niños de todas las edades son susceptibles a la infección pudiendo jugar un importante papel en la transmisión. Otro [informe](#) de la misma Agencia ha mostrado que aunque el número de infecciones es bajo, las hospitalizaciones en la infancia han aumentado desde que comenzó la pandemia y uno de cada tres hospitalizados acaba en cuidados intensivos. La mayor tasa de hospitalizaciones se registró en los menores de dos años, fue más alta en negros y latinos y, al igual que en los adultos, los que tienen patologías de base -obesidad, neumopatías crónicas y prematuros- tienen mayor riesgo que los sanos. Lo más alarmante, quizás, es que parece claro que una pequeña proporción de niños infectados desarrollan un cuadro clínico en el que múltiples órganos se ven atacados por su propio sistema inmune, en lo que se denomina síndrome inflamatorio multisistémico infantil y que se manifiesta entre las dos y cuatro semanas tras la infección.

Hay lugares más seguros y otros más peligrosos

Las investigaciones han determinado que ciertos tipos de ambientes aumentan el riesgo de contagio del virus entre personas. Básicamente, cuanto más cerca y más tiempo se está

de alguien infectado, es más probable adquirir el virus. Esta situación empeora si tiene lugar en espacios cerrados y muy especialmente en habitaciones poco ventiladas. Hablar alto, respiraciones profundas y los gritos expulsan mayor cantidad de virus. A este respecto, los clubes nocturnos y los gimnasios han sido señalados por los expertos como lugares de alto riesgo y por tanto, con altos inóculos de virus por parte de los infectados.

También se conoce que una pequeña proporción de infectados, un 10%-20%, son los responsables de hasta un 80% de nuevos casos, a los que se conoce como acontecimientos de "supercontagios", frecuentes en bares y en plantas de procesado de carne. Estos dependerán del número de personas presentes, de la ventilación del local y del momento de la infección en el que se encuentre el infectado.

Se puede permanecer positivo al virus durante mucho tiempo tras la recuperación

Parece ser que la causa de este fenómeno está relacionada con los tests de PCR. Éstos analizan minúsculos fragmentos del virus pero no dicen si pueden infectar a otras personas o si suponen amenaza alguna, ya que no identifican virus enteros viables. La opinión de la portavoz de la OMS es que no se puede ser contagiante durante muchos días. Un reciente documento de los CDC de los Estados Unidos afirma que una persona puede continuar siendo positiva hasta tres meses tras el diagnóstico sin que ello implique que pueda transmitir el virus a otras personas.

Tras la tormenta, a menudo persisten los efectos

Una vez pasado el periodo agudo de la enfermedad pueden aparecer fenómenos de hipercoagulación en corazón, cerebro y

pulmones que persisten en el tiempo. Además, se han constatado otros efectos en diferentes órganos:

- Corazón. La hiperestimulación inmune puede debilitar el músculo cardíaco pudiendo ser causa futura de fallo cardíaco.
- Se puede producir pérdida de olfato y de gusto en aquéllos cuyos primeros síntomas afectaron a esos órganos sensoriales. Son frecuentes las cefaleas, los mareos, la ansiedad, la depresión y la confusión mental ("*niebla COVID*").

Cuando los síntomas persisten durante meses (*long haulers*)

Se trata de supervivientes a la COVID-19 que no se recuperan del todo. Entre los de 18 y 34 años sin trastornos basales, el 20% manifiesta signos prolongados de enfermedad. Algunos apuntan como causa de este fenómeno a una disautonomía o disfunción del sistema nervioso autónomo al estar desacompañados la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la temperatura corporal. En realidad, no se conoce ni la causa ni el tratamiento.

Las personas asintomáticas pueden diseminar el virus

Hasta al menos un 20% de los infectados no presentan síntomas de ningún tipo, pero pueden contagiar. De ahí la importancia de las campañas de salud pública respecto a la importancia del distanciamiento social, el empleo de mascarillas y la adhesión a una correcta higiene de manos para toda la población y no solo para los que presentan síntomas.

Las mutaciones no han tenido consecuencias, hasta ahora

Los coronavirus, en general, no mutan muy rápidamente en relación a otras familias víricas. Hasta ahora, se han detectado pequeños cambios en el genoma del virus y la que mayor atención ha generado ha sido la variante "G". Ésta, apareció al inicio de la pandemia y es, actualmente, la dominante a escala mundial. No se ha demostrado una mayor virulencia de esta variante y parece tratarse de una mutación sin consecuencias -como cambiar una camiseta azul marino por otra azul cobalto-: una diferencia meramente estética.

Los virus presentes en las superficies, muy probablemente no sean una fuente importante de transmisión

El consenso actual es que los fómites -gérmenes presentes en las superficies- no son el mayor elemento en la transmisión. La portavoz de la OMS comentó que no se ha registrado ni un solo caso exclusivamente por esta vía. No obstante, muchos estudios han dejado claro que las superficies próximas a un infectado podrían contaminarse con virus y permanecer en él durante un tiempo. Por tanto, la limpieza de superficies y la higiene de manos son medidas de prudencia para rebajar el riesgo de infección

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 Food and Drug Administration de los Estados Unidos garantiza una revisión exhaustiva de los expedientes de las vacunas candidatas

21/08/2020

En la edición on-line de la revista [*Journal of The American Medical Association*](#) se publica un artículo de opinión de varios miembros de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, encabezados por el Comisionado Adjunto para Asuntos Médicos y Científicos de esa Institución, Dr. Anand Shah, bajo el sugerente título “garantía inquebrantable del regulatorio para las vacunas frente a la COVID-19”.

Para minimizar el riesgo de resurgimiento y permitir una vuelta segura a una vida normal hará falta que la mayoría de la población desarrolle inmunidad frente al SARS-CoV-2, para lo que es necesario que se desarrolle con rapidez una vacuna segura y efectiva. Incluso en condiciones normales, elaborar una vacuna supone un reto que conlleva significativos riesgos financieros por la alta tasa de fallos que se producen en cada fase del proceso de su desarrollo. A este respecto, el gobierno de los Estados Unidos lanzó la operación *Warp Speed* en el mes de mayo de este año. En ella se pretende comprimir lo que suele llevar hasta una década en una cuestión de meses mediante potentes compromisos financieros focalizados tanto en recursos como en reducir el riesgo asociado a la innovación. Este énfasis en la velocidad ha provocado ansiedad en la población por temor a que se reduzca la seguridad y la

efectividad de la vacuna. En relación a este punto, los médicos líderes de la FDA -incluidos los firmantes de este *Viewpoint*- **afirman inequívocamente que las vacunas candidatas frente a la COVID-19 serán revisadas acorde a los estándares legales y regulatorios para productos sanitarios.** A pesar de que la propia FDA ha proporcionado consejo técnico a la iniciativa *Warp Speed* en cuanto a seguridad y a la selección de los *end-points*, hay una línea que separa el esfuerzo del Gobierno en buscar fondos y recursos del proceso de revisión de la FDA, que está enraizado en estatutos federales. A ese respecto, y al objeto de ofrecer claridad a la población, la FDA publicó una guía el 30 de junio en la que esquematiza unas consideraciones clave para el desarrollo y licencia de vacunas candidatas frente al virus pandémico.

En este Documento, se resalta que lo primero y más importante es el compromiso que adopta la FDA en asegurar que cualquier vacuna que se fabrique lo hará según los estándares de calidad y siempre garantizando su seguridad y efectividad antes de la comercialización. Es la primera vez que la Agencia recomienda prospectivamente una estimación numérica de un *end-point* de eficacia para autorizar su comercialización, ya que piensa que es necesario proporcionar confianza en que la vacunación masiva ofrecerá protección a la mayoría de la población. En términos de seguridad aconseja que el mínimo número de participantes sea de 3.000, pero, hasta la fecha, la mayoría de las candidatas incluyen entre 15.000 y 20.000 voluntarios. A pesar de este elevado número aconseja la vigilancia postcomercialización para poder detectar, en su caso, efectos adversos muy infrecuentes.

En segundo lugar, y para que se consiga una alta inmunidad poblacional, la vacuna debe administrarse a un amplio segmento de la población. Al haber afectado la pandemia, desproporcionadamente, a minorías étnicas, ancianos y a adultos con patologías de base, la FDA ha recomendado que en los ensayos clínicos se incluya una población diversa y que

contemplen, además, a embarazadas y a población infantil. Por último, aconseja que se lleve a cabo una discusión previa a la comercialización acerca de cómo se llevará a cabo la vigilancia postcomercialización.

Estos principios expuestos, junto a los estándares establecidos, se aplicarán a medida que vayan apareciendo datos de las últimas fases de los ensayos clínicos. De las vías de las que dispone la FDA para aprobar una vacuna, es probable que se decante por una revisión bajo el epígrafe tradicional –*Biologic License Application* (BLA)- o bajo el programa *Emergency Use Authorization*. No obstante, la Agencia recomienda a los fabricantes de vacunas que presenten la pertinente documentación para una revisión tradicional considerando que se presume que cualquiera de ellas se usará masivamente.

El Comisionado finaliza su *Viewpoint* remarcando el capital papel que juegan las vacunas en la moderna Salud Pública. La evidencia surgida en el siglo XX ha demostrado como las amplias coberturas de vacunación han conseguido eliminar o reducir el riesgo de brotes generados por enfermedades inmunoprevenibles. Por ello, **afirmar, mantener y asegurar el compromiso de la FDA en la rigurosa revisión científica permitirá a las vacunas frente a la COVID-19 contribuir a mantener en los meses venideros este importante legado en Salud Pública.**

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

Una nueva vacuna inactivada producida en China presenta los resultados de Fase I y II con una muy baja reactividad

21/08/2020

En la edición on-line de la revista [*Journal of The American Medical Association*](#) se presentan los resultados provisionales a 27 de julio de seguridad e inmunogenicidad de una vacuna inactivada frente al SARS-CoV-2 tras las fases combinadas I y II de ensayos clínicos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo. La vacuna en cuestión está producida por el *Henan Center for Disease Control and Prevention* y el *Wuhan Institute of Biological Products*. En dicho ensayo participaron 96 adultos sanos de 18 a 59 años en la fase I y 224 en la fase II, que recibieron 29 dólares por cada extracción sanguínea que se les realizó.

La vacuna procedía de un virus aislado de un enfermo propagado en células Vero e inactivado con beta-propiolactona. La vacuna estaba adsorbida con aluminio y presentada en jeringa precargada de 0.5 cc. sin preservantes.

En la fase I los voluntarios recibieron una de tres dosis de antígeno, 2.5, 5 o 10 microgramos y los del grupo control solo

hidróxido de aluminio, en tres dosis a los 0, 28 y 56 días. En la fase II los participantes se dividieron en dos grupos que recibieron 5 microgramos, bien en esquema 0-14 o 0-21 días. La seguridad se monitorizó hasta los 7 y 28 días tras cada inyección, para los solicitados y no solicitados, respectivamente. La inmunogenicidad se midió con los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivos y los títulos específicos IgG mediante técnica ELISA frente al virus completo.

A los siete días reportaron efectos adversos el 15% de participantes, siendo el más común el dolor en el lugar de la inyección, seguido de la fiebre. No hubo diferencias significativas entre los que recibieron vacuna y los del grupo placebo.

En cuanto a la inmunogenicidad, en la fase I los GMT's de anticuerpos neutralizantes al día 14 tras la tercera inyección fueron de 316, 206 y 297 para los de las dosis bajas, medias y altas, respectivamente. En la fase II los GMT's fueron 121 para los del esquema 0-14 y 247 para los del 0-21. Se observó seroconversión en el 97.6% de los de la fase II pero ninguno en los del grupo placebo. Los GMT's ELISA frente al virus entero fueron 415, 349 y 311 para las dosis bajas, medias y altas, respectivamente, de la fase I. En la fase II fueron 74 y 215 para el grupo 0-14 y 0-21, respectivamente. Se constató seroconversión en todos los participantes de la fase I y en los del esquema 0-21 de la fase II, pero ninguno del grupo que recibió aluminio.

En cuanto a las limitaciones y a las conclusiones, los autores destacan:

- El análisis provisional no estaba preespecificado en el protocolo original, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución.
- Aunque las respuestas inmunes obtenidas son robustas, se desconoce si son protectoras. La respuesta comienza a

observarse tras la segunda dosis. El intervalo de tres-cuatro semanas entre dosis es el más inmunógeno.

- La reactogenicidad vacunal es baja e inferior a la de otras vacunas candidatas.

Una [editorial](#) acompañante critica la ausencia de un grupo de comparación que sirviera como punto de referencia para evaluar la magnitud de la respuesta de anticuerpos neutralizantes.

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

¿Cómo puede evolucionar la pandemia en función de la duración de la inmunidad y de la inmunidad cruzada

21/08/2020

En la revista [Nature](#) se ha publicado un artículo acerca de la evolución que puede llevar la actual pandemia por SARS-CoV-2. La periodista científica *Megan Scudellari* recaba la opinión de

reconocidos expertos para exponer tan interesante asunto.

Comienza su relato adelantándose al verano de 2021. La pandemia lleva entre nosotros un año y medio, los confinamientos intermitentes son la norma, las vacunas aprobadas no protegen más allá de seis meses y su distribución a escala mundial es muy lenta, ya se han infectado 250 millones de personas y se han contabilizado 1.750.000 muertos. Aunque son muchos los epidemiólogos que construyen diversas proyecciones a corto y medio plazo para prepararnos y si es posible mitigar el impacto de la pandemia, todos coinciden en dos puntos: a) el virus está aquí para quedarse entre nosotros, y b) el futuro depende de muchos aspectos desconocidos -si tras el padecimiento se desarrolla inmunidad duradera, si la estacionalidad afecta a la diseminación vírica y lo más importante: las elecciones que adopten los gobiernos e individuos-.

El futuro dependerá mucho de cómo se plantee la “mezcla social”. Los modelos recientes y la experiencia con el confinamiento sugieren que los cambios en el comportamiento pueden reducir la diseminación del SARS-CoV-2 si lo acepta la mayoría de la población. El relajamiento en las medidas del confinamiento, tras su éxito, ha hecho pensar a mucha gente que la pandemia está llegando a su fin, pero no es el caso: iva para largo! Si la inmunidad postpadecimiento es de corta duración, al igual que para otros coronavirus, tendremos brotes anuales hasta más allá del 2025.

¿Qué ocurrirá en el futuro inmediato?

La pandemia no se está comportando de la misma manera en todos los países y algunos han llegado a tener pocos casos tras confinamientos de distinta intensidad. Además, algunas evidencias apuntan a que algunos cambios en los comportamientos, del tipo de adherencia sostenida a la higiene

de las manos y uso de las mascarillas, que persisten más allá del confinamiento, están ayudando a rebajar el ritmo de nuevas infecciones. Algunos equipos científicos han concluido que si el 50%-65% de la población tiene cuidado en público, rebajar las medidas de distanciamiento social cada ochenta días puede evitar futuros picos de infección en los próximos dos años. Este hecho implica que incluso sin tests masivos o vacunas, los cambios de comportamiento pueden modificar significativamente la transmisión. De momento, y en los países en los que la COVID-19 parezca estar en declive, los investigadores coinciden en que la mejor estrategia es la vigilancia cuidadosa mediante el uso de tests y el aislamiento de los casos nuevos y de sus contactos. La cuestión surge cuando se define cuánta trazabilidad y aislamiento se precisa para contener una epidemia. Varios expertos coinciden en que la trazabilidad debe ser rápida y llegar al 80% de los contactos en unos días.

¿Qué ocurrirá cuando llegue el frío?

Los expertos piensan que en áreas a las que llegue el frío en la segunda mitad de 2020 se producirá un incremento en la transmisión, siguiendo el patrón de otros virus respiratorios como el gripal, virus respiratorio sincitial y otros coronavirus. Ello se debería a que el aire seco del invierno mejora la estabilidad y la transmisión del virus, además de alterar las defensas inmunes del tracto respiratorio. Añadido a lo anterior, en ambientes fríos la gente acostumbra a estar en espacios cerrados, lo que facilita la transmisión del virus.

En cuanto a la inmunidad cruzada con los coronavirus endémicos estacionales, está por demostrar que la infección por otros coronavirus ofrezca protección frente al SARS-CoV-2. En caso que así fuera, asistiríamos a una aparente eliminación con un posterior resurgimiento. En lo que respecta a la inmunidad

poblacional a este virus, nos encontramos muy lejos de llegar al 55%-80% de personas inmunes que podrían eliminar al virus a escala mundial. Las encuestas poblacionales recientes sugieren que queda un largo camino por delante.

¿Qué ocurrirá más allá del 2021?

Dependerá, básicamente, de cuándo llegue una vacuna y de lo que dure la protección tras la infección natural o tras la vacunación. Hasta ahora no se dispone de los elementos precisos para conocer la duración de la inmunidad humoral y celular, ni el papel específico de cada una de ellas desarrolla en la protección.

Si la inmunidad postpadecimiento es de corta duración, la población se reinfectará periódicamente y padeceremos brotes anuales. Un informe de CIDRAP, desarrollado en esta [Sección](#), vislumbraba un escenario de actividad significativa durante 18-24 meses, bien en una serie de picos y valles cada vez más pequeños o bien una transmisión continuada sin un patrón claro. En realidad, nos encontramos en una pandemia por coronavirus para la que no tenemos precedentes.

Si la inmunidad fuera permanente, investigadores de Harvard apuntan a que incluso sin vacuna el virus podría desaparecer para el próximo año. Si fuera moderada, de un par de años aproximadamente, podría parecer que el virus desaparece para reaparecer hasta tan tarde como en 2024. Todo ello sin contar con la disponibilidad de una vacuna efectiva. Incluso si proporcionara una protección incompleta, sería de gran utilidad a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad y evitar hospitalizaciones.

“Aunque no todo el mundo se verá afectado por igual, todos los países, ciudades y comunidades tienen algo en común: todavía hay muchísimas cosas de este virus que desconocemos. Hasta no disponer de mejores datos vamos a manejarnos con muchas

incertidumbres”.

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

Escasa reactogenicidad en la fase II de la vacuna inactivada CoronaVac de la farmacéutica china Sinovac Biotech

21/08/2020

La farmacéutica china *Sinovac Biotech* ha publicado un artículo *preprint* en [medRxiv](https://medrxiv.org/) con los resultados de seguridad, inmunogenicidad y búsqueda de dosis óptima de la fase II del ensayo clínico de su vacuna de virus entero inactivado (*whole virion*) con propiolactona y adyuvada con aluminio, CoronaVac. Los correspondientes a la fase I ya fueron objetivo de presentación en esta sección [semanas](#) atrás.

El ensayo fue aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, con 600 voluntarios de 18 a 59 años que recibieron dos inyecciones de vacuna (3 o 6 microgramos) o de placebo en esquema 0-14 días (297) o 0-28 días (294). La seguridad se monitorizó mediante recogida de efectos adversos solicitados y no solicitados a los 7 y 28 días, respectivamente. La inmunogenicidad se midió analizando el suero en los días 0, 28 y 42 para el esquema 0-14, y en los días 0 y 56 para el esquema 0-28. Se utilizó un ELISA para determinar anticuerpos frente al *receptor binding domain* y los anticuerpos neutralizantes, considerando seropositividad un título de 1:8 o superior. La seroconversión se definió como el cambio de seronegativo (<1:8) a seropositivo (>1:8) o un incremento de cuatro veces en caso de seropositividad basal.

Seguridad

Para el grupo 0-14, las tasas de incidencia para las dosis de 6, 3 microgramos y placebo fueron 35%, 33.3% y 21.7%, respectivamente; y del 19.2%, 19.2% y 18.3% para el esquema 0 y 28 días, respectivamente, siendo la mayoría reacciones leves. De las solicitadas, la más frecuente fue el dolor en el lugar de la inyección.

Inmunogenicidad

Basalmente los 600 participantes eran seronegativos para anticuerpos neutralizantes, no habiendo diferencias entre ambos esquemas de vacunación para cada grupo de dosificación. En el esquema 0-14 la media geométrica de anticuerpos ELISA aumentó un 34.5 y un 27.6 para los de 6 y 3 microgramos, respectivamente, permaneciendo estables hasta el día 28 tras la segunda dosis. Los títulos de anticuerpos neutralizantes en el esquema 0-28 días aumentaron significativamente a los 28 días tras la segunda dosis en relación a los de 0-14, para ambos grupos de dosificación. Estos títulos fueron significativamente menores en los vacunados de más edad.

En el apartado de limitaciones y conclusiones, los autores apuntan las siguientes:

- Dos dosis de vacuna inactivada a distintas concentraciones fueron inmunógenas y bien toleradas con unas tasas de reacciones adversas similares para las dos dosificaciones. Comparada con los resultados publicados de otras vacunas candidatas, la reactogenicidad fue inferior.
- Las tasas de seroconversión sobrepasaron el 90%, resultando mucho mejores que las contempladas en la fase I, probablemente en relación con el proceso de crecimiento del virus en células Vero que genera mayor cantidad de spike por virión e, incrementando, por tanto, la carga antigénica y la respuesta inmune.
- El esquema 0-28 genera mayores respuestas mientras que el 0-14 las consigue con mayor rapidez. Esto último podría ser de utilidad para su uso en caso de emergencias pandémicas, reservado el otro esquema para su uso rutinario en situaciones de baja incidencia. Priorizarán para la fase III el esquema 0-14.
- Aunque los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron inferiores a los observados en convalecientes por COVID-19, piensan que proporcionarán protección frente a esta.
- Han seleccionado la dosis de 3 microgramos con ambos esquemas para los ensayos clínicos de fase III al objeto de facilitar la obtención de un subrogado de protección.
- Para los adultos quizás sean necesarias dosis antigénicas superiores.

Entre las limitaciones destacan la ausencia de medición de respuestas Th1 y Th2 y la inclusión en el estudio únicamente de personas sanas.

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

El confinamiento reduce el riesgo de COVID-19 pero provoca efectos no deseados en niños

21/08/2020

Artículo de opinión publicado en [The British Medical Journal](#) que cuenta como primer firmante con el consultor en enfermedades infecciosas pediátricas, el Dr. Shamez Ladhani, en el que se analiza el impacto que para la salud infantil ha tenido el confinamiento.

La pandemia de COVID-19 ha supuesto, sin duda alguna, la mayor crisis de salud pública desde la II Guerra Mundial y sus consecuencias se sentirán durante los años venideros. El brote se expandió a una velocidad sin precedentes por todos los continentes, lo que produjo enfermedad y muerte, especialmente

en los más frágiles y en los ancianos. Una característica poco común de la pandemia ha sido la relativa poca afectación de niños y jóvenes, de manera que solo han supuesto el 1-3% de los casos, y solamente el 5% a los que se les realizaron pruebas para confirmar su diagnóstico desarrollaron un cuadro clínico grave o crítico. Además, se han reportado muy pocos fallecimientos en todo el mundo en comparación con otras causas de muerte infantil y con la letalidad en adultos mayores que ha podido llegar hasta el 15%.

Al contrario de muchas otras infecciones respiratorias víricas como la gripe, los niños se han infectado menos que los adultos y no han contribuido significativamente a la transmisión comunitaria, a la vista del acúmulo de evidencias procedentes de estudios de transmisión domiciliaria y de las investigaciones de brotes en el ámbito educativo. No se puede discutir el impacto del confinamiento en la gran reducción del riesgo de padecimiento de la COVID-19 en los niños, además de en otras enfermedades víricas transmisibles, respiratorias y digestivas. Sin embargo, estos beneficios se han visto ensombrecidos por una serie de consecuencias negativas. La primera y más importante, ha sido el impacto directo sobre su salud, ya que algunos servicios de urgencias han experimentado una reducción de las visitas que han podido llegar a más del 50%. En Escocia, estas visitas pediátricas, proporcionalmente, han descendido más que en ningún otro grupo. Preocupa que esta reducción haya provocado un sufrimiento potencialmente evitable en los niños con patologías críticas al no haber accedido en tiempo a los servicios de salud.

Para finales del mes de abril, los autores llevaron a cabo una rápida encuesta a más de 4.000 pediatras del Reino Unido e Irlanda por medio de la *British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) of the Royal College of Paediatrics and Child Health*. Constataron que 241 de 752 (32%) departamentos de urgencias pediátricas habían observado retrasos, siendo el más frecuente el que se refería a la diabetes (diagnóstico nuevo o

cetoacidosis diabética), seguido de sepsis y de casos nuevos de patologías malignas. Registraron nueve fallecimientos, especialmente como consecuencia de sepsis y cánceres, en los que los pediatras declarantes consideraron ese retraso en la presentación como un factor contribuyente significativo. Ese número de muertes fue superior al de las causadas por la COVID-19 en ese mismo periodo de tiempo en Inglaterra. Aunque paulatinamente han ido aumentando las consultas a urgencias, en el mes de junio aún eran un tercio inferiores respecto del mismo periodo del año precedente. A modo de ejemplo: los oncopediatras han reportado una reducción en el envío de niños para una evaluación de cáncer y los pediatras comunitarios han detectado una ausencia de consultas para evaluar situaciones de riesgo familiar.

Al analizar las razones de esos retrasos, muchas eran debidas a la adherencia estricta de los mensajes del gobierno de permanecer en casa (*Stay at Home*), al miedo a contraer la COVID-19 en los hospitales y a no sobrecargar al *staff* sanitario.

A lo anteriormente expuesto, se une el descenso en las coberturas de vacunación, especialmente para la triple vírica en la dosis de los doce meses, y aunque hay signos de reactivación en atención primaria, resulta necesario que los programas escolares se reactiven a la mayor brevedad. También es preocupante el menor acceso a los servicios de salud bucodental infantil y a los programas de seguimiento de patologías crónicas infantiles.

Tampoco hay que olvidar las consecuencias sociales del confinamiento que suelen ser más difícilmente mensurables. La falta de escolarización, más frecuente en los más desfavorecidos, y la falta de interacción con sus padres, especialmente en el caso de adolescentes, les puede llevar a cuadros de depresión y de ansiedad que pueden durar hasta varios años tras el fin del aislamiento.

A día de hoy no se dispone de evidencias respecto a que los niños jueguen un importante papel en la transmisión del virus a escala domiciliaria, escolar o comunitaria, y los escasos estudios disponibles han reportado que el impacto del cierre de escuelas sobre la transmisión o los fallecimientos ha sido pequeño cuando no nulo. Es por ello que son innegables los beneficios de la apertura de los colegios para el próximo otoño, pero con las oportunas precauciones respecto de la prevención y del control de la infección.

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

¿Qué hay de nuevo en cuanto a la inmunidad y las vacunas?

21/08/2020

Artículo publicado en [British Medical Journal](#) en el que a fecha cinco de agosto se sintetizan las últimas novedades en relación a la inmunidad generada por las vacunas en desarrollo frente al SARS-CoV-2.

Resultados de los ensayos clínicos

Comenta, someramente, los dos artículos aparecidos en la revista *The Lancet* y que ya han sido comentados en esta Sección. Uno de ellos es el de la vacuna de *CanSino Biologics* en la que el antígeno *spike* se vehiculiza en un [adenovirus 5](#), y el segundo, es el de la vacuna del *Oxford Vaccine Group*, que también utiliza un adenovirus, pero en esta caso, de [chimpancé](#). En ambos casos los resultados preliminares de las fases I/II son prometedores aunque se desconoce qué nivel de inmunidad se precisa para disponer de protección clínica.

Uso de una vacuna en militares chinos

La vacuna Ad5-nCoV de *CanSino* se está administrando a militares chinos desde el 25 de junio a pesar de no haber completado la fase III. La autorización para su comercialización durará al menos un año.

Rusia y una campaña masiva de vacunación

El gobierno de la Federación Rusa ha anunciado que para septiembre comenzará con la producción de una vacuna y tiene previsto iniciar una campaña masiva de vacunación para octubre. No obstante, preocupa el desconocer cómo se ha ensayado esa vacuna candidata, ya que la Organización Mundial de la Salud no ha incluido ninguna de ese país en el listado de las que se encuentran en la fase III de ensayos. La vacuna la ha producido el *Gamaleya Institute* de Moscú y utiliza dos cepas de adenovirus. Canadá, El Reino Unido y los Estados Unidos han acusado a Rusia de apropiarse indebidamente de material de investigación, algo que Rusia ha negado.

¿Qué se conoce de la inmunidad de las células T?

En los últimos meses se ha hablado mucho de los anticuerpos, pero éstos solo suponen una parte de la respuesta del sistema inmune. Los expertos consideran de interés cuatro tipos de células T:

– Células CD4 *helper*. Son las responsables de la inmunidad

celular y de ayudar a las células B a producir anticuerpos neutralizantes.

- Células CD8. Eliminan a las células infectadas por el virus.
- Otras células T (incluidas las T-17) que modulan las respuestas inflamatorias que ayudan a controlar la infección, y
- Células T reguladoras. Ayudan a contener la respuesta inmune evitando una sobrerreacción y el daño tisular.

Los científicos están muy esperanzados acerca de que las respuestas T proporcionen protección duradera frente al virus. Algunos inmunólogos son de la opinión de que el SARS-CoV-2 es un virus que estimula muy bien a las células T y que éstas pueden reconocer a más partes del virus, no solamente a la *spike*, tal como hacen los anticuerpos. Adicionalmente, parece que la respuesta es independiente del grado de gravedad de la enfermedad, pero, en cualquier caso, las células T deben funcionar en tándem con los anticuerpos para disponer de la mejor respuesta inmune. Es importante recordar que incluso una pequeña cantidad de anticuerpos puede ser muy protectora y que con la ayuda de las células T puede experimentarse una respuesta *booster* tras reencontrar al virus.

¿Hay que medir las respuestas de las células T?

Al inicio de la pandemia se enfatizó en la importancia de llevar a cabo mediciones de anticuerpos, pero con el tiempo se ha visto que no es una respuesta muy fiable para medir la exposición previa al virus, ya que en algunas personas pueden decrecer en unas ocho-diez semanas. La cuestión es que no hay alternativas disponibles, ya que actualmente no se poseen herramientas para hacer análisis a gran escala de las respuestas T. Es interesante la idea de usar a las células T como marcadores adicionales de infecciones previas, pero está un poco lejos de la realidad al ser más complicada su medición en relación a la de los anticuerpos. Siendo esto así, no se

puede olvidar que en el caso de la tuberculosis se mide la reactividad de las células T mediante el test de QuantiFERON - cuestión tratada previamente en esta [Sección](#)-. Antes de plantearse si sería factible una medición masiva de la inmunidad por células T para que sirvieran como una prueba adicional, habría que conocer mucho más de cómo de protectoras son las células T.

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

Las prisas pueden hacer más daño que bien

21/08/2020

En un blog de *The British Medical Journal* se ha publicado una [reflexión](#) del antiguo director de *MSF Access Campaign* acerca de la velocidad en desarrollar las vacunas potenciales frente a la COVID-19, motivada por unas presiones políticas, financieras y populistas sin precedentes. Estas prisas pueden poner en riesgo el objetivo de que toda la población tenga acceso a vacunas efectivas que puedan doblegar la pandemia sin

dañar la confianza de un público desesperado en regresar a sus vidas.

Las vacunas son unas intervenciones críticas en la salud pública al evitar la enfermedad a escala poblacional, tanto protegiendo a los vacunados como desacelerando la transmisión comunitaria. Este importante objetivo solo se puede conseguir si las vacunas aprobadas funcionan -lo que se puede perder en la carrera para ver quien llega el primero-. Tanto en Rusia, donde las autoridades han anunciado la aprobación de una vacuna sin datos que la acompañen, como en los Estados Unidos con la operación velocidad de la luz (Warp Speed), los fabricantes y las autoridades sanitarias están favoreciendo la velocidad sobre la robustez de la efectividad y sobre el impacto en la salud pública. De esa manera construyen una narrativa en la que cualquier cosa es mejor que nada y al mismo tiempo bajan el listón de lo que constituiría una vacuna segura, efectiva y útil.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado el perfil idóneo del producto ([target product profile](#)) para las vacunas frente a la COVID-19, en el que especifica a los fabricantes cuáles deben ser los requisitos mínimo que deben cumplir, entre los que se incluye una eficacia mínima del 50%. Por su parte, la FDA y la EMA ya han señalado que considerarían solo aprobar vacunas que solo disminuyeran la gravedad de la enfermedad más que protegieran de la infección.

Entretanto, las compañías han comenzado marcando como metas aceptables de eficacia unas cifras por debajo el 50% y aceptando que la protección puede ser poco duradera. Las características clave y bien conocidas de las vacunas en orden a poder utilizarse a escala global, del tipo de número de dosis, estabilidad de conservación, posibilidad de producción masiva y bajo coste, no se están contemplado en la actual competición por ser los primeros. La OMS ha propuesto un [protocolo](#) que tiene como meta comparar las distintas vacunas de una manera estandarizada, lo que permitiría priorizar las

mejores, pero las compañías no están obligadas a probar sus vacunas de esta manera y, por razones obvias, prefieren comparar sus vacunas con placebo y con unos criterios preespecificados de éxito que podrían ser menos restrictivos que los que recomienda la OMS. En este sentido, muchos son de la opinión de que la primera generación de vacunas puede que no sea todo lo buena que nos gustaría y que para los próximos años será necesaria, más que nunca, la I+D para conseguir otras mejores.

Un particular reto es el de la inclusión en los ensayos clínicos de los más vulnerables para tener la seguridad de que en ellos la vacuna también funciona. Lo habitual en los primeros ensayos es reclutar a personas sanas con características similares en cuanto a salud, edad, etnia... excluyendo a los de frágil estado de salud, embarazadas, niños o aquellos con comorbilidades del tipo de diabetes o tuberculosis, migrantes y refugiados, que, además, tienen acceso limitado al sistema sanitario. Si se aprueban vacunas sin haberlas ensayado en las poblaciones descritas, podemos encontrarnos en una situación que nos lleve a comprobar como las vacunas funcionan en aquellos que menos las necesitan.

Es, además, muy poco probable que una única vacuna sea igual de efectiva y útil para todas las poblaciones. En su lugar, puede que se necesiten distintos tipos de vacunas que induzcan diferentes respuestas inmunes para generar protección a toda la humanidad. Para que eso ocurra, debe existir un portafolio vacunal en el que la comunidad científica trabaje colectivamente para conseguir vacunas de distintos perfiles, y que éstas, puedan complementarse, en lugar de competir por el mismo nicho.

La esperanza para disponer de mejores vacunas para el mañana dependerá de lo que hagamos hoy. Al margen de la complejidad científica y metodológica de comparar vacunas subóptimas, la población se mostrará más reacia a participar en los ensayos clínicos, especialmente en aquellos países en los que los

gobiernos no gozan de la confianza de la población por motivos diversos. En esa línea, se puede argüir que no se movilizarán recursos financieros para las vacunas de segunda o tercera generación si la inversión para las primeras no ha alcanzado un impacto significativo en términos de salud.

El autor finaliza su disertación subrayando la erosión en la confianza en la ciencia si prima la velocidad sobre la calidad, lo que puede abonar el terreno para que sea muy difícil el óptimo despliegue de una campaña de vacunación por desconfianza, rechazo a la vacunación o por la desinformación. ***“Será muy bueno para el negocio, pero muy malo para la salud pública si a las vacunas venideras frente a la COVID-19 les exigimos menos que lo exigido a otras ya en uso”.***

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

**Excelentes resultados de la
vacuna adyuvada de**

nanopartícula recombinante de Novavax tras la fase I/II

21/08/2020

En [medRxiv](#) y en un artículo *preprint* sin revisar por pares (*peer-review*), se han publicado los excelentes resultados de la fase I/II, aleatoria, ciega y controlada con placebo, de la vacuna de nanopartícula de la farmacéutica Novavax (NVX-CoV2373), llevada a cabo en Australia, en 141 adultos sanos de entre 18 y 59 años.

La vacuna está constituida por nanopartícula, obtenida por tecnología recombinante de baculovirus infectante en células de insecto Sf9, de la glucoproteína completa S (*spike*) en una conformación de prefusión, a la que se le añade el adyuvante Matrix-M1 basado en saponina. En el ensayo, se testaron dos concentraciones de antígeno con 5 o 25 microgramos de NVX-CoV2373 con o sin Matrix-M1, en esquema de dos dosis (0 y 21 días). Para el placebo se empleó solución salina estéril al 0,9%.

Cabe reseñar que hasta el momento, la tecnología de nanopartículas ha acumulado datos de seguridad en más de 14.000 personas y la de Matrix-M1, en más de 4.200.

Seguridad

La reactogenicidad global fue leve y en general, la vacuna fue bien tolerada. Asimismo, fueron más frecuentes ambos tipos de reacciones en individuos que recibieron la vacuna adyuvada. La frecuencia de ambas aumentó con la segunda dosis de vacuna adyuvada.

Inmunogenicidad

ELISA. Se observaron robustas respuestas de IgG ELISA anti-S en el día 21 con GMT's diez veces superiores en vacuna

adyuvada vs no adyuvada. Tras la segunda dosis los anti-S ELISA fueron cien veces superiores en el grupo adyuvada vs no adyuvada. Tras la primera dosis, los títulos de anticuerpos fueron similares a los de los pacientes asintomáticos de COVID-19 y tras la segunda dosis, los títulos de anticuerpos fueron similares a los del suero de convalecientes de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Anticuerpos neutralizantes. Los títulos medidos mediante microneutralización con virus vivos fueron más altos con la vacuna adyuvada y tras las segundas dosis. En el grupo de vacuna adyuvada se constataron títulos más de cien veces superiores respecto a una sola dosis sin adyuvante. Tras las segundas dosis de vacuna adyuvada, los títulos fueron similares a los encontrados en el suero de los pacientes convalecientes que precisaron hospitalización. Las respuestas tras dos dosis fueron similares para 5 y 25 microgramos.

Células CD4⁺T. La vacuna adyuvada en las dos concentraciones indujo respuestas polifuncionales de CD4⁺T con expresión de IFN- γ , IL-2 y TNF- α , siendo predominantes las respuestas Th1.

En relación con la publicación que abordamos en esta reseña, se ha llevado a cabo un estudio, no publicado todavía, en primates no humanos que recibieron la vacuna adyuvada en su presentación de 5 o 25 microgramos, en el que se observó inmunidad esterilizante en pulmón y en fosas nasales tras *challenge* con virus salvaje. Ese dato sugeriría que la vacuna puede proteger frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior e interrumpir la transmisión del virus.

Un dato de capital importancia en relación a otras vacunas candidatas y a su uso en campañas masivas de vacunación es que la presentación es en formulación líquida, para mezclar antígeno y adyuvante, y cuya conservación se hace 2°C y 8°C.

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*